

Synthese von Thiophencarbonsäuren

Rudolf Knerr
aus Erlangen

1958

Synthese
von
Thiophencarbonsäuren

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friederich-Alexander Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt von
Rudolf Knerr
aus Erlangen

Erlangen

1958

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1958
Dekan: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Fleischmann
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hans Fießelmann
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. G. Hesse

Meinem
vermißten Bruder
gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1955 bis Juli 1957 im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor
Dr. Hans Fießelmann, danke ich herzlich für die wert-
vollen Ratschläge und die Förderung, die er meiner
Arbeit zukommen ließ.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

Theoretischer Teil

I. Einleitung	1
II. Anlagerung von Thioglycolsäurederivaten an α, β -ungesättigte Ketone	2
1. Kurze Betrachtung der Michaeladdition und ihre Anwendung auf unseren Fall	2
2. Darstellung von Thioglycolsäureaniliden	3
3. Anlagerung von Thioglycolsäureester und Thioglycolsäureaniliden an Benzalaceton	5
4. Anlagerung von Thioglycolsäureester und Thioglycolsäureaniliden an Benzalacetophenon	7
5. Anlagerung von Thioglycolsäuremethylester und Thioglycolsäureaniliden an 3-Nitro-benzalacetophenon	10
6. Anlagerung von Thioglycolsäureanilid an Methyl-vinylketon	11
III. Synthese von Thiophen-2-carbonsäuren aus α, β -ungesättigten Ketonen	13
1. Einwirkung von Brom auf die Anlagerungsprodukte von Thioglycolsäurederivaten an α, β -ungesättigte Ketone	13
2. Synthese von 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäurederivaten aus α -Brombenzalaceton und Thioglycolsäurederivaten	17
3. Synthese von 3,5-Diphenylthiophen-2-carbonsäure aus α -Brombenzalacetophenon und Thioglycolsäuremethylester	21
4. Synthese von 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure aus α, β -Dibrombenzylaceton und Thioglycolsäuremethylester	22

IV. Synthese von Thiophen-2,5-dicarbonsäuren aus α,β -ungesättigten- β -Ketosäuren	23
1. Synthese von 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbon-säurederivaten aus β -Brom- β -benzoylacryl-säureester und Thioglycolsäurederivaten	23
a) Mit Thioglycolsäuremethylester	23
b) Mit Thioglycolsäureaniliden	26
c) Ringschlussversuch mit dem ungesättigten Sulfid XXX	28
2. Synthese von 3-(p)-Toluyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure aus β -Brom- β -(p-toloyl)-acrylsäure-ester und Thioglycolsäureester	31
3. Synthese von 3-(α -Naphthyl)-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester aus β -Brom- β -(α -naphthoyl)-acrylsäuremethylester und Thioglycolsäureester	32
4. Synthese von 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbon-säure aus β -Brom- β -acetylacrylsäureester und Thioglycolsäureester	34

Experimenteller Teil

1. Thioglycolsäuremethylester	36
2. Thioglycolsäureäthylester	36
3. α,β -ungesättigte Ketone	36
4. Thioglycolsäureanilid	36
5. β -(S-carbomethoxymethyl)-benzylaceton (I)	37
5a. 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetons (I)	38
6. β -(S-carbathoxymethyl)-benzylaceton (II)	38
7. β -(S-carbanilidomethyl)-benzylaceton (III)	39
8. β -(S-carbo-p-toluididomethyl)-benzylaceton (IV)	39
9. β -(S-carbo-p-anisididomethyl)-benzylaceton (V)	40
10. β -(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetophenon (VI)	40
10a. 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetophenons (VI)	41
11. β -(S-carbäthoxymethyl)-benzylacetophenon (VII)	41
12. β -(S-carbanilidomethyl)-benzylacetophenon (VIII)	42

13. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-benzylacetophenon (IX)	42
14. B-(S-carbo-p-anisididomethyl)-benzylacetophenon (X)	43
15. B-(S-carbomethoxymethyl)-3-nitro- benzylacetophenon (XI)	43
16. B-(S-carbanilidomethyl)-3-nitro- benzylacetophenon (XII)	44
17. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-3-nitro- benzylacetophenon (XIII)	44
18. B-(S-carbo-p-anisididomethyl)-3-nitro- benzylacetophenon (XIV)	45
19. B-(S-carbanilidomethyl)-äthyl-methyl-keton (XV)	45
20. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-äthyl- methyl-keton (XVI)	46
21. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbon- säuremethylester (XVII)	46
22. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbon- säure (XVIII)	47
23. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbon- säureäthylester (XIX)	47
24. α , β -Dibrombenzylketone	48
25. α -Brombenzylidenketone	48
26. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX)	48
27. 2-Phenyl-4-methyl-thiophen (XXI)	49
28. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure- anilid (XXII)	49
29. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure- p-toluidid (XXIII)	49
30. B-(S-carbomethoxymethyl)- α -brombenzylaceto- phenon (XXIV)	50
31. 3,5-Diphenyl-thiophen-2-carbonsäure (XXV)	50
32. 2,4-Diphenyl-thiophen (XXVI)	51
33. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX)	51
34. Bromierung des B-(S-carbomethoxymethyl)- benzylacetophenons (VI)	52
35. Substituierte Acrylsäuremethylester	52
36. Substituierte Monobromacrylsäuremethylester	53

37. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure- dimethylester (XXVII)	53
38. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XXVIII)	54
39. 3-Phenylthiophen (XXIX)	54
40. β -Benzoyl- α -(S-carbanilidomethyl)-acrylsäure- methylester (XXX)	54
41. β -Benzoyl- α -(S-carbo-p-toluididomethyl)-acryl- säuremethylester (XXXI)	55
42. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure-2-(p)- toluidido-5-methylester (XXXII)	56
43. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure- 2-(p)-toluidid (XXXIII)	57
44. β -Brom- β -(p)-toloylacrylsäuremethylester (XXXIV)	57
45. 3-(p)-Toluythiophen-2,5-dicarbonsäure- dimethylester (XXXV)	58
46. 3-(p)-Toluythiophen-2,5-dicarbonsäure (XXXVI)	58
47. 3-(p)-Toluythiophen (XXXVII)	59
48. β -Brom- β -(-naphtoyl)-acrylsäure- methylester (XXXVIII)	59
49. 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure- dimethylester (XXXIX)	60
50. 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XL)	60
51. 3-(α)-Naphthylthiophen (XLI)	61
52. 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure- dimethylester (XLII)	61
53. 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XLIII)	61
54. 3-Methylthiophen (XLIV)	62
55. Lösungsverhältnisse der in 3-Stellung substituier- ten Thiophen-2,5-dicarbonsäuren bzw. dimethylester	62
Literaturangaben	63

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, substituierte Thiophen-2-carbonsäuren und substituierte Thiophen-2,5-dicarbonsäuren ausgehend von α,β -ungesättigten Ketonen bzw. α,β -ungesättigten β -ketosäuren und Thioglycolsäurederivaten darzustellen.

Im ersten Teil (II.) werden die Anlagerungsreaktionen von Thioglycolsäure, -ester, -anilid, -p-toluidid und -p-anisidid an Benzalaceton, Benzalacetophenon, 3-Nitro-benzalacetophenon und Methylvinylketon beschrieben. Die Addition wurde in Methanol mit katalytischen Mengen von Natriummethylat durchgeführt. Sie verlief in allen Fällen glatt und, sofern die Thioglycolsäureanilide frisch dargestellt waren, auch in sehr guter Ausbeute.

Der zweite Teil (III.) enthält die Beschreibung des Weges, auf dem man zu substituierten Thiophen-2-carbonsäuren gelangt. Zu diesem Zweck lagerten wir mit Natriummethylat Thioglycolsäuremethylester an α -Brombenzalaceton und -acetophenon an und schlossen mit dem gleichen Reagens Ring unter Abspaltung von Bromwasserstoff und Wasser. Im Falle des α -Brombenzalacetophenons gelang es uns dabei, das Br-haltige Anlagerungsprodukt zu isolieren. Den Reaktionsverlauf konnten wir dadurch festlegen, dass wir durch Decarboxylierung der Thiophen-2-carbonsäuren zu bereits bekannten substituierten Thiophenen gelangen konnten.

Die 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX) konnten wir auch ausgehend vom α,β -Dibrombenzylaceton und Thioglycolsäuremethylester mit Natriummethylat darstellen.

In diesem Teil findet auch die Einwirkung von Brom auf die Additionsverbindungen von Thioglycolsäurederivaten an α,β -ungesättigte Ketone Erwähnung. Ferner wird eine Reaktion beschrieben, welche einen Ringschluss des S-(S-carbomethoxymethyl)-benzylaceton (I) und des 3-(S-carbomethoxymethyl)-benzylaceton (II) zu einer substituierten Thiophen-2-carbon-

säure wahrscheinlich erscheinen lässt. Leider gelang es uns in dieser Falle nicht, eine endgültige Darstellungsweise angeben zu können.

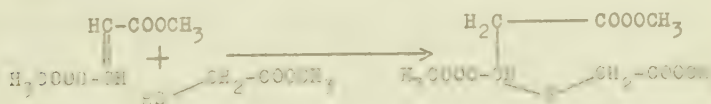
Die Darstellung von in 5-Stellung substituierter Thiophen-2,5-dicarbonensäuren wird im 3. Teil (IV.) beschrieben. Wir setzten dazu 5-Brom-5-benzoylacrylsäuremethylester, 5-Brom-5-(p)-tolylacrylsäuremethylester (XXXIV), 5-Brom-5-(4-naphthoyl)-acrylsäuremethylester (XXXViii) und 5-Brom-5-acetylacrylsäuremethylester mit Thiolglycolsäuremethylester in Methanol mit 2 Äquivalent Natriummethylat um. Auch hier konnten wir durch Abbau zu entsprechenden in 3-Stellung substituierten Thiophenen den Reaktionsverlauf klären.

An den 5-Brom-5-benzoylacrylsäuremethylester konnten wir ausserdem mit Natriummethylat in der Kalte Thiolglycolsäureanilid und -p-toluidid zum ausgeschüttigten Sulfid XXX bzw. XXXI anlagern. Es wird hier Bromwasserstoff abgespalten ohne dass es zum Ringschluss kommt. Im Falle der Anlagerung des Thiolglycolsäure-p-toluidids an den oben genannten Ester konnten wir durch Erhöhung der Reaktions Temperatur den Ringschluss erzwingen.

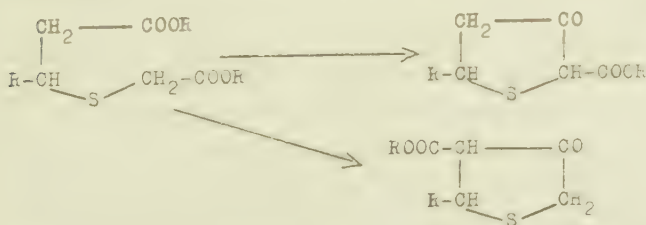
Theoretischer Teil

I. Einleitung:

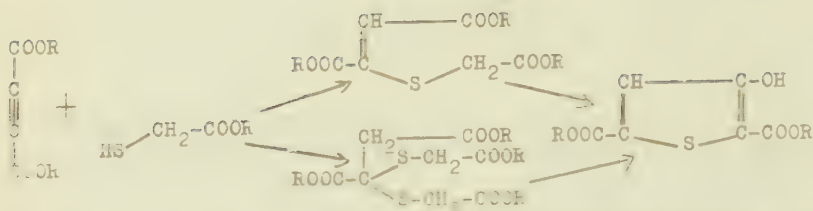
Die Anlagerung von Thioglycolsäureester durch katalytischen Mengen von Piperidin an α,β -ungesättigte Ester war bereits Gegenstand eingehender Untersuchungen¹⁾. Während die Ester der Säuren mit einer Doppelbindung, wie zum Beispiel Acrylsäure-, Crotonsäure-, Elmsäure-, Fumarsäure- und Maleinsäureester 1 Mol des Mercaptans anzulagern vermögen, können die Ester mit Dreifachbindung sowohl 1 Mol als auch zwei Mol annehmen²⁾. Bei diesen Anlagerungsreaktionen handelt es sich um eine Art Michaeladdition, bei welcher der Wasserstoff der HS-Gruppe die Rolle des Aciden H der aktiven Methylengruppe übernimmt.



Die dabei entstehenden Thioether lassen sich mittels Alkali-alkoholat nach W. Dieckmann³⁾ zu Thiothiophencarbonsäureester ringschließen, wobei ein Gemisch von 2 Isomeren, nämlich 2-Carboxythiophanon-(3) und 4-Carboxythiophanon-(3) entsteht.



Im Falle der einfachen und doppelten Anlagerungsprodukte von Thioglycolsäureester an Acetylen-carbonsäureester bilden sich bei dieser Reaktion 3-Oxythiophencarbonsäureester. Dabei wird vom doppelten Anlagerungsprodukt beim Ringschluss ein Mol Thioglycolsäureester wieder abgespalten.



Es war das Ziel dieser Arbeit, Thioglycolsäuremethylester und verschiedene Thioglycolsäureanilide an α,β -ungesättigte Ketone und α,β -ungesättigte- γ -Ketosäureester anzugreifen. Ausserdem sollte versucht werden, die dabei entstehenden Thioether, wenn möglich, zu einem Ring zu schliessen.

II. Anlagerung von Thioglycolsäurederivaten an α,β -ungesättigte Ketone

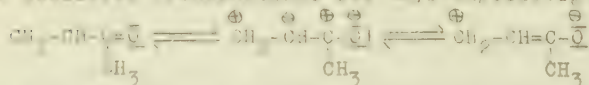
1. Kurze Betrachtung der Michaeladdition und ihre Anwendung auf unseren Fall

Bei der Michaeladdition⁴⁾ handelt es sich um die Anlagerung einer Verbindung mit saider Methylengruppe an α,β -ungesättigte Carbonsäureverbindungen. Die Reaktion wird katalytisch durch die Anwesenheit einer Spur Alkali oder einer anderen basischen Substanz beeinflusst. Ganz allgemein soll der Mechanismus am Beispiel des Acetessigesters und des Methyl-vinyl-ketons erläutert werden.

Die geringe Menge Alkali begünstigt die Abspaltung eines Protons aus der Methylengruppe des Esters. Dabei bildet sich ein Anion, das in der Carbeniat-Grenzform reagiert:

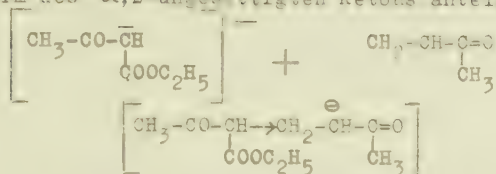


Wenn diese durch das Alkali begünstigt wird die Bildung folgender besonderer Grenzformate des α,β -ungesättigten Ketons:



Die kann bei einwem Elektronenfluss der Carbeniat-Grenzform des Acetessigesters an der Carbonylgruppe der aktivierten Grenz-

form des α, β -ungesättigten Ketons anteilig werden:



Im nächsten Schritt der Reaktion lagert sich das zunächst vom basischen Katalysator aufgenommene Proton an das anionische Produkt an. Damit ist das Endprodukt gebildet und der Katalysator wieder für seine Aufgabe frei.

Nach H. Henecke sind 2 Faktoren für den Eintritt und für die Geschwindigkeit dieser Reaktion verantwortlich:

1. Die CH-Acidität der β -Dicarbonylverbindung: je leichter ein Proton abgespalten wird, d.h., je höher die CH-Acidität ist, umso rascher wird die Reaktion eintreten.
2. Die Elektromeriefähigkeit der Carbonylgruppe des Addenda: je leichter die Doppelbindung der Carbonylgruppe sich aufrichtet, d.h., je grosser der elektromere Effekt der Carbonylgruppe ist, umso eher wird die α, β -ständige Doppelbindung polarisiert und dadurch additionsfähig.

An Stelle des Acetessigesters tritt in unserem Falle das Thio-glycolsäurederivat. Hier wird aber nicht ein Proton der Methylengruppe abgespalten, sondern das H der HS-Gruppe. Dass dieses Wasserstoffatom sehr acid ist zeigt die Leichtigkeit mit der die Reaktion vonstatten geht.

2. Darstellung von Thioglycolsäureaniliden

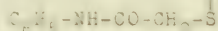
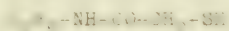
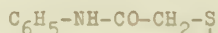
Um für die Anlagerung von Thioglycolsäureaniliden an α, β -ungesättigte Ketone stets frische Substanz zur Verfügung zu haben, musste ein Weg gefunden werden, der ohne grossen Aufwand eine hohe Ausbeute an nicht zum Disulfid oxydierten Anilid lieferte.

J.A. van Allan ⁵⁾ hat eine Methode zur Herstellung derartiger Verbindungen veröffentlicht, die wir zur Grundlage unserer Darstellung machten. Er erhitzt molekulare Mengen an Thioglycolsäure und Amin zusammen mit Benzol im Wasserabscheider.

Die Benzolatmosphäre, in der sich die Reaktionsteilnehmer befinden, genügt nach seiner Ansicht, um einen besonderen Schutz der HS-Gruppe als unnötig erscheinen zu lassen. Die ganze Reaktion nimmt dabei etwa 9 Stunden in Anspruch.

Als wir den Versuch nacharbeiteten, mussten wir feststellen, dass die Benzolatmosphäre allein als Schutz doch nicht ausreicht. Es gelang uns auch nicht, das gebildete Wasser innerhalb von 9 Stunden zu entfernen. Da einmal das entstandene Thioglycolsäureanilid merklich oxydiert war und die Reaktionszeit ausserdem bei 12 - 14 Stunden lag, brachten wir eine Änderung der Bedingungen für nötig.

Besonders wichtig erschien uns der Schutz der HS-Gruppe. Zu diesem Zweck schlossen wir den Luftsauerstoff durch Vorschalten einer Lösung nach Fieser ⁶⁾ aus. Diese Massnahme erwies sich als sehr vorteilhaft. Der hauptsächlich beim Abkühlen der Apparatur einströmende Sauerstoff wurde quantitativ ferngehalten und eine Oxydation des Thioglycolsäureanilids zur Dithio-Verbindung dadurch verhindert.



Die nächste Aufgabe war, die Verkürzung der Reaktionszeit zu erreichen. Da ganz allgemein die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur wächst, benutzten wir an Stelle des Benzols sein höher siedendes Homologes, das Toluol als Lösungsmittel. Tatsächlich gelang es uns auf diese Weise in etwa 3 Stunden ungefähr 75 % des gebildeten Wassers zu entfernen. Es zeigte sich, dass es nicht nötig ist über die angegebene Zeit hinaus zu erhitzen, da wir auch so auf eine Ausbeute von 80 % kamen. Anscheinend bleibt doch ein Rest an Wasser im Lösungsmittel gelöst und täuscht so einen weniger guten Ablauf der Reaktion vor. Die Temperatur, bei der wir arbeiteten, lag bei 160° - 170°. Sie war nötig, um das Toluol rasch genug umzuwälzen.

Mit Hilfe des Wasserausschleiders destilliert man gegen Ende der Reaktion 1/3 - 1/2 der Menge des Lösungsmittels ab. Über

Nacht scheidet sich dann aus der konzentrierten Lösung das Thioglycolsäureanilid als Kristallkuchen aus. Wenn man nun rasch genug abnutsch, am besten unter Stickstoff, mit kaltem Äther nachwäscht und im Vakuumexsiccator trocknet, so hat man ein Produkt, welches für die Anlagerung rein genug ist.

Wie wichtig frisch hergestelltes Thioglycolsäureanilid für unsere Reaktionen war, erkennt man am besten an den Ausbeuten. Sobald frisch hergestelltes Anilid verwendet wurde lagen die Ausbeuten bei 75 % - 90 %. War das Anilid aber einmal einige Tage alt, so wurden selten Ausbeuten über 70 % erreicht.

Aus den angeführten Gründen erscheint uns die Modifizierung der Reaktionsbedingungen von einiger Wichtigkeit zu sein.

3. Anlagerung von Thioglycolsäureester und

Thioglycolsäureaniliden an Benzalacetone

Der Versuch, von dem alle anderen dieser Arbeit ausgingen, war die Anlagerung von Thioglycolsäuremethylester an Benzalacetone. Analog den Arbeiten, die auf diesem Gebiete in unserem Laboratorium schon durchgeführt worden waren, wurde die Anlagerung mit Piperidin als Katalysator und Benzol als Lösungsmittel vollzogen. Die beiden Komponenten wurden im molaren Verhältnis gemischt und in Benzol aufgenommen. Danach gaben wir etwa 1/2 ml Piperidin zu und erwärmten während einiger Stunden bei ungefähr 50° auf dem Wasserbad. Anschließend wurde das Piperidin im Vakuum zusammen mit dem Benzol abgezogen und das Reaktionsprodukt destilliert.

Der gleiche Versuch wurde später mit Natriummethylat in Methanol wiederholt. Die Anlagerung gelang dabei in gleicher Weise und mit der gleichen Ausbeute. Nur musste dabei natürlich vor der Destillation das Methylat aus der Reaktionsflüssigkeit mit Wasser herausgewaschen werden.

Bei der Anlagerung des Thioglycolsäureäthylesters an α,β -ungesättigte Ketone mussten wir mit Natriumäthylat und in Äthanol arbeiten, um eine Umesterung zu vermeiden.

Die Anlagerung der Thioglycolsäureanilide scheiterte zunächst längere Zeit an der leichten Oxydierbarkeit dieser Verbind-

ungen. Als es uns aber gelang, die Anilide in beliebiger Menge und vor allen Dingen ziemlich rein zu erhalten, war der Weg zur Darstellung der Thioäther frei. Es schadet dabei nicht wenn das Anilid von der Darstellung her noch eine Spur Toluol und Thioglycolsäure enthält.

Im Laufe der durchgeführten Versuche stellte es sich als zweckmässig heraus, das Benzalacetone mit Methanol aufzunehmen, das Thioglycolsäureanilid zuzugeben und mit Natriummethylat zu versetzen. Nach einigen Stunden scheidet sich dann das Addukt meist in Form von Nadeln aus. Es ist dabei nicht notwendig, dass beide Komponenten vollständig in Lösung sind. Es genügt zum Eintritt der Reaktion, wenn ein Teil der beiden Partner gelöst ist. In dem Masse, in dem der Thioäther gebildet wird, werden Benzalacetone und Anilid gelöst und die Reaktion kann weiter ablaufen.

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

$C_6H_5-CH-CH_2-CO-CH_3$ S- CH_2-COR	Name	Sdp. Schmp.	Ausb.
R = OCH ₃	B-(S-carbomethoxy-methyl)-benzyl-aceton (I)	146°/0,05	92 %
R = C ₂ H ₅	B-(S-carboäthoxy-methyl)-benzyl-aceton (II)	148°/0,02	88 %
R = NH-C ₆ H ₅	B-(S-carbanilido-methyl)-benzyl-aceton (III)	100°	61 %
R = NH-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-benzyl-aceton (IV)	105,5°	74 %
R = NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	B-(S-carbo-p-anisididomethyl)-benzyl-aceton (V)	110°	55 %

4. Anlagerung von Thioglycolsäureester und

Thioglycolsäureaniliden an Benzalacetophenon

Die Anlagerung unserer Thioglycolsäureabkömmlinge an Benzalacetophenon unterscheidet sich nur wenig von der an das Benzalaceton. Der Versuch Thioglycolsäuremethylester an Benzalacetophenon in Benzol mit Piperidin in der Hitze anzulagern führte zu einem braunen Harz, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Bei der versuchten Destillation spaltete sich das möglicherweise gebildete Addukt wieder und wir erhielten die Ausgangssubstanzen zurück.

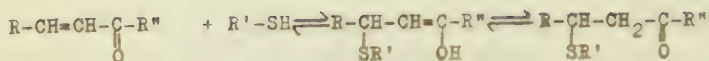
Wir versuchten nun Methanol als Lösungsmittel und arbeiteten in der Kälte. Dazu setzten wir drei Versuche nebeneinander an:

1. Je ein zehntel Mol Benzalacetophenon und Thioglycolsäuremethylester wurden mit 30 ml Methanol versetzt und etwa 5 - 10 Tropfen Piperidin zugegeben.
2. Die gleichen Mengen der beiden Komponenten wurden vermischt und ohne Zugabe von Methanol mit 15 Tropfen Piperidin versetzt.
3. Im dritten Versuch wurden die beiden Reaktionspartner miteinander gemischt, ohne Zugabe von Methanol oder Piperidin.

Es zeigte sich nun sehr schön, dass für die Anlagerung weder Methanol noch Piperidin nötig war. Allerdings ist es möglich, dass im Fall 3 die Reaktion durch eine Spur Alkali katalysiert wurde, die noch von der Darstellung her im Benzalacetophenon vorhanden war. In allen drei Fällen konnte in annähernd 80 %iger Ausbeute die Anlagerungsverbindung erhalten werden. Aus diesen Erkenntnissen heraus wurde unsere Arbeitsweise für die weiteren Experimente festgelegt.

An dieser Stelle soll auf eine Arbeit von B.H. Nicolet ⁷⁾ hingewiesen werden, welche die Anlagerung von freier Thioglycolsäure an Benzalacetophenon behandelt. Besondere Beachtung schenkte er dem Verhalten der Addukte gegenüber Alkalien.

Nach B.H.Nicolet hat man es bei der Anlagerung von Thioglycolsäure an α,β -ungesättigte Ketone mit einer 1,4-Addition zu tun:



Liest man diese Gleichung von rechts nach links, so liegt eine 1,4-Elimination vor, die über die Enolform das ursprüngliche ungesättigte, konjugierte System zurückbildet. Dieser Ablauf der Reaktion wird sehr durch Alkali begünstigt.

B.H. Nicolet stellte die Anlagerungsverbindung auf folgende Weise dar: Er löste Thioglycolsäure in absolutem Äthanol. Dann gab er 2n Natriumäthylat zu, bis ein deutlicher Überschuss vorhanden war. Anschliessend wurde Benzalacetophenon zugegeben und über Nacht stengelassen. Der nächste Schritt war die Neutralisation mit Essigsäure. Dann goss er die Lösung in 3 %ige Sodalösung und saugte gleich von einem gelatinösen Niederschlag in einen Kolben mit überschüssiger Essigsäure ab. Der dabei entstandene Niederschlag zeigte nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmelzpunkt von 120°. Er erreichte eine Ausbeute von 40 %.

Da uns diese Verbindung interessierte, arbeiteten wir den Versuch nach. Dabei verwendeten wir das billigere Methanol und vor allen Dingen frisch destillierte Thioglycolsäure. Ausserdem wurde nur eine Spur Methylat mehr zugegeben, als zur Neutralisation der Thioglycolsäure nötig war. Lässt man die Verbindung zudem nur ganz kurze Zeit in Berührung mit der Sodalösung, so erhöht sich die Ausbeute nicht unbeträchtlich. Es gelang uns durch Beachtung dieser Gesichtspunkte die Ausbeute von 40 % auf etwa 90 % zu erhöhen.

Merkwürdigerweise mit B.H. Nicolet machten wir die Beobachtung, dass dieses Addukt gegenüber Alkalien sehr unbeständig ist. Schon kurzes Stehen mit sehr verdünnter Sodalösung lässt die Gleichung von rechts nach links ablaufen. Es wird also kein Addukt der Säure gebildet, sondern Ausgangsmaterial zurückerhalten. Dieses Verhalten der Verbindung gegenüber Alkalien, das B.H. Nicolet allen β-Keto-sulfiden zuschreibt, schliesst alle Reaktionen aus, bei denen man mit ihnen in alkalischer Lösung arbeiten muss.

Die Anlagerung der Thioglycolsäureanilide an das Benzalacetophenon verlangt, im Gegensatz zur Anlagerung von Thioglycolsäureester, ein Lösungsmittel. Es sei hier noch einmal erwähnt, dass es nicht nötig ist beide Komponenten vollständig zu lösen. Wichtig dagegen ist, dass das Thioglycolsäureanilid frisch dargestellt und möglichst sauber ist.

Bei der Anlagerung von Thioglycolsäureanilid an Benzalacetophenon machten wir die Beobachtung, dass die Komponenten selbst dann reagierten, als sie ohne Zugabe eines Katalysators einmal in ziemlich grossen Stücken in Methanol vereinigt wurden. Die Reaktion nahm hier etwa 5 Stunden in Anspruch und lieferte das Produkt in einer Ausbeute von ungefähr 92 %.

Eine Übersicht über die dargestellten Verbindungen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2

$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$ S-CH ₂ -COR	Name	Schmp.	Ausb.
R = OCH ₃	B-(S-carbomethoxy-methyl)-benzyl-acetophenon (VI)	43°	72 %
R = OC ₂ H ₅	B-(S-carbäthoxy-methyl)-benzyl-acetophenon (VII)	64°	80 %
R = NH-C ₆ H ₅	B-(S-carbanilido-methyl)-benzyl-acetophenon (VIII)	136°	92 %
R = NH-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	B-(S-carbo-p-toluidi-domethyl)-benzyl-acetophenon (IX)	126°	80 %
R = NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	B-(S-carbo-p-anisidi-domethyl)-benzyl-acetophenon (X)	118°	81 %

5. Anlagerung von Thioglycolsäuremethylester und Thioglycolsäureaniliden an 3-Nitro-benzalacetophenon

Bei der Anlagerung an 3-Nitro-benzalacetophenon ist von Bedeutung, dass dieses wesentlich schwerer in Methanol löslich ist als die vorher angewendeten α,β -ungesättigten Ketone. Aber es zeigte sich, dass die geringe in Lösung gegangene Menge genügt, um die Reaktion in Gang zu bringen. Es erwies sich jedoch als günstig, das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad ungefähr 1 - 2 Stunden auf etwa 50° und 60° zu erwärmen.

Die gebildeten Thioäther sind in Methanol sehr schwer löslich. Während man die Anlagerungsprodukte an Benzalacetone und Benzalacetophenone meist recht gut aus Methanol umkristallisieren kann, muss man bei dieser Reihe zu dem höher siedenden Butanol greifen.

Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3

$\text{N-C}_6\text{H}_4-\underset{\text{S-CH}_2\text{-COR}}{\text{CH-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{-NO}_2}$ 5	Name	Schmp.	Ausb.
$\text{R} = \text{OCH}_3$	B-(S-carbomethoxymethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XI)	$74,5^{\circ}$	69 %
$\text{R} = \text{NH-C}_6\text{H}_5$	B-(S-carbanilidomethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XII)	$92,5^{\circ}$	88 %
$\text{R} = \text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (p)	B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XIII)	134°	93 %
$\text{R} = \text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (p)	B-(S-carbo-p-anisididomethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XIV)	123°	89 %

6. Anlagerung von Thioglycolsäureanilid an Methyl-vinylketon

Das Arbeiten mit diesem reaktionsfreudigen α, β -ungesättigten Keton stellte sich seltsamerweise als besonders schwierig heraus. Es gelang uns zwar, die Anlagerung von Thioglycolsäureanilid zum 2-(S-carbanilidomethyl)-äthyl-methylketon (XV) und die des Thioglycolsäure-p-toluidids zum 2-(S-carbo-p-toluididomethyl)-äthyl-methylketon (XVI) durchzuführen, doch beim Arbeiten mit Thioglycolsäuremethylester kamen wir zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Das von der B.A.S.F. gelieferte Methylvinylketon musste vor Verwendung erst destilliert werden ⁸⁾. Das geschieht am besten unter Luftabschluss mit Zusatz von etwas Hydrochinon und einer Spur Ameisen- oder Essigsäure. Die bei 72,5° siedende Fraktion polymerisiert zwar weniger leicht und riecht nicht ganz so durchdringend wie das bei 78° übergehende Produkt, enthält aber etwa 12 % Wasser. Um das Methylvinylketon für die Anlagerung wasserfrei zu bekommen, braucht man es nur einige Stunden mit wasserfreiem Calciumchlorid zu behandeln. Es zeigt dann einen Siedepunkt von 78°.

Während es bei den vorangegangenen Additionen nicht nötig war mit absolutem Alkohol zu arbeiten, versuchten wir es in diesem Falle aus Sicherheitsgründen mit wasserfreiem Lösungsmittel.

Diese Massnahme erschien uns wichtig, da nach Auflösen des Methylvinylketons und Zugabe des Thioglycolsäureanilids die Lösung sich dunkelrot färbte. Eine weitere Möglichkeit, die Polymerisation des ungesättigten Ketons zu vermindern, erschien uns das Arbeiten in grösserer Verdünnung. Während wir bei den anderen Ketonen beim 1/10 molaren Ansatz mit etwa 50 ml Methanol auskamen, setzten wir hier 150 ml ein. Aber auch durch diese Vorsichtsmassnahme liess sich die Rotfärbung nicht verhindern.

Zur Isolierung des Thioäthers (XV) bedienten wir uns folgender Arbeitsweise. Wir gossen die Lösung zunächst in Wasser, nahmen dann mit Benzol auf und schüttelten die Lösung zur

Entfernung des Methylats noch mehrmals mit Wasser durch. Die benzolische Lösung trockneten wir mit Calciumchlorid und destillierten dann das Benzol ab. Als Rückstand erhielten wir auf diese Weise eine rotbraune, viskose Masse. Diese ist sehr leicht löslich in Benzol und Methanol. Aus Benzol erhielten wir beim Einengen eine braune, klebrige Kristallmasse. Auf der Suche nach einem geeigneten Mittel zum Umkristallisieren entdeckten wir, dass aus etwa 60 gigen Methanol und aus Cyclohexan sich nach dem Erkalten farblose Nadeln abschieden. Daraufhin extrahierten wir den braunen, klebrigen Körper mit Cyclohexan. Auf diese Weise kamen wir zu dem erwarteten farblosen Produkt XV mit einem Schmp. 60° in einer Ausbeute von 59 %.

Die Anlagerung des Thioglycolsäuremethylesters an das Methylvinylketon erfolgte in der bei der Anlagerung des Thioglycolsäureanilids an dieses Keton beschriebenen Weise. Wir erhielten dabei in einer Ausbeute von 81 % eine farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von $30^{\circ}/0,01$ mm. Obwohl die Flüssigkeit innerhalb eines 10° Grades Siedegangs, stimmte die Verteilung nicht mit den Werten der von uns erwarteten Verbindung überein. Da die C und H Werte etwas zu hoch, der S-Wert etwas zu tief lag, liegt die Annahme nahe, dass während der Destillation eine Rückhaltung in Thioglycolsäuremethylester an Methylvinylketon erfolgte, das sich dimerisiert und in geringer Menge unserem Produkt beigelegt ist.

Abgesehen von Methylvinylketon konnte bei den α, β -ungesättigten Ketonen kaum ein Unterschied in der Reaktionsbereitschaft festgestellt werden. Der mesomere Effekt (FN 4) der Carboxylgruppe ist also annähernd gleich gross. Der Austausch der Methylgruppe des Benzalacetons gegen den Benzolring des Benzalacetophenons scheint auf diesen Effekt hinsichtlich dieser Reaktion keinen ins Auge fallenden Einfluss zu haben. Die etwas längere Reaktionszeit des 3-Nitro-benzalacetophenons dürfte auf die geringe Löslichkeit in Methanol zurück zu führen sein.

Ebenso scheint auch die β -Acidität der Thioglycolsäureester und der Thioglycolsäureanilide übereinzustimmen, denn

beide lagern sich glatt und in guter Ausbeute an die oben genannten α, β -ungesättigten Ketone an.

Für den günstigen Ablauf der durchgeführten Reaktionen sind also die leichte Abspaltbarkeit des Protons der HS-Gruppe und der grosse elektromere Effekt der Carbonylgruppe verantwortlich.

III. Synthese von Thiophen-2-carbonsäuren aus α, β -ungesättigten Ketonen

1. Einwirkung von Brom auf die Anlagerungsprodukte von Thioglycolsäurederivaten an α, β -ungesättigte Ketone

Um von den erhaltenen Additionsprodukten zu Thiophenverbindungen zu gelangen, kann man nicht durch Alkoholat einen Wasseraustritt zwischen der Carbonylgruppe des Ketons und der Methylengruppe des Thioglycolsäureesters erzwingen.

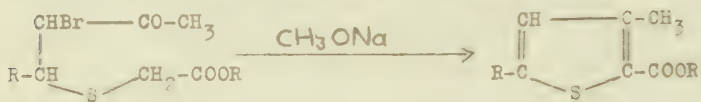


Es müsste hierbei ein Dihydrothiophen entstehen. Abgesehen davon, dass dazu das Energiegefälle sicher nicht gross genug ist, dürfte es nach den Arbeiten von B.H. Nicolet (FN 7) wenig wahrscheinlich sein, dass unsere β -Ketosulfide eine derartig intensive Behandlung mit Alkali vertragen würden.

Wir versuchten deshalb einen Weg zu finden, bei dem als Endprodukt ein substituiertes Thiophen entstehen muss. Geeignet dafür schien uns die Bromierung der in α -Stellung zur Ketogruppe stehenden Methylengruppe zu sein:



Es erschien uns möglich aus dem bromierten Thioether durch Behandlung mit Alkalien, wie Alkoholat oder alkoholischer Kalilauge Wasser und Bromwasserstoff abzuspalten und so zu einem substituierten Thiophen zu kommen:



Zu diesem Zwecke lösten wir 2-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetophenon (VI) in Tetrachlorkohlenstoff und versetzten langsam mit der berechneten Menge Brom. Beim Aufarbeiten machten wir dann die Feststellung, dass die resultierende farblose Substanz keinen Schwefel enthält. Siedepunkt und OH-Werte deuteten einwandfrei darauf hin, dass α,β -Dibrom-benzylacetophenon entstanden war. Es ist anzunehmen, dass der entstandene Bromwasserstoff spaltend auf das Additionsprodukt gewirkt hat.

Wir versuchten diese Ersteinwirkung dadurch zu umgehen, dass wir das Lösungsmittel (in dem wir arbeiteten) variierten. So benutzten wir an Stelle des Tetrachlorkohlenstoffs Methanol, Eisessig und Chloroform. Auch eine Bromierung in Methanol in Gegenwart von Calciumcarbonat wurde durchgeführt. Bei all diesen Versuchen erhielten wir das gleiche Ergebnis.

Setzen wir an Stelle des 2-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetophenons (VI) das 2-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetat (I) ein, so erhielten wir nach der Bromierung α,β -Dibrom-benzylacetat.

Für den Ausgang der Reaktion war es weiterhin ohne Bedeutung ob wir von Anlagerungsprodukt eines Esters oder eines Anilids zu ein α,β -ungesättigtes Keton ausging. In jedem Falle erhielten wir die Dibromverbindung des Ketons.

Unser Schlussatz muss es annehmen, dass es uns wiederholt gelang, durch Einwirkung von Brom auf 2-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetat (I) und 2-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetat (II) in Tetrachlorkohlenstoff zu einer Schwefel und Brom enthaltenden Substanz zu gelangen.

Bei einem orientierenden Versuch wurde der Thioäther in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und tropfenweise mit Brom versetzt. Beim Nachlassen der Bromwasserstoffentwicklung wurde erwärmt und frisches Brom zugesetzt. Nach Beendigung der Bromwasserstoffentwicklung wurde der Tetrachlorkohlenstoff zusammen mit dem überschüssigen Brom im Abzug abgezogen. Die hinterbleibende braune Kristallmasse ergab, nach dem Umkristallisieren aus Methanol, schöne farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von $108^{\circ} - 109^{\circ}$.

Die aus der Verbrennung erhaltenen Werte stimmten nicht mit denjenigen der von uns erwarteten Verbindung überein.

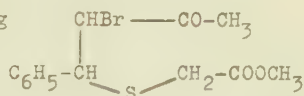
Gefunden wurden für:

C 49,89 % H 3,88 % S 10,37 % Br 27,23 %

Nehmen wir eine einfache Bromierung

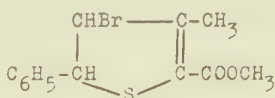
in α -Stellung an, so müssten

wir folgende Werte erhalten:



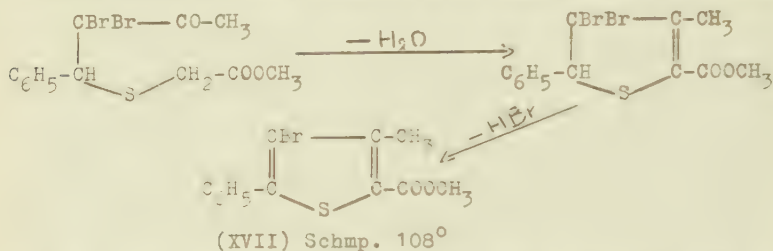
C 47,14 % H 3,96 % S 9,68 % Br 24,12 %

Wegen der grossen Stabilität der Verbindung und da ferner mit einem Überschuss an Brom in der Hitze gearbeitet wurde, musste eine andere Reaktionsmöglichkeit in Betracht gezogen werden. So schien es uns durchaus möglich, dass unter der Wirkung des sich bildenden Bromwasserstoffs der Sauerstoff der Carbonylgruppe mit dem Wasserstoff der Methylen-
gruppe des Thioglycolsäureesters unter Wasseraustritt reagiert
habe. Der angenommene Körper hätte also eine Dihydrothiophenstruktur und wäre deshalb nicht stabil.



Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass zunächst eine doppelte Bromierung des der Carbonylgruppe benachbarten C-Atoms erfolgt ist und der entwickelte Bromwasserstoff den Wasseraustritt in der bereits erwähnten Form erzwungen hat. Die zunächst entstehende Verbindung spaltet unter der Einwirkung von Bromwasserstoff Wasser ab und es entsteht ein Körper mit Dihydrothiophenstruktur. Dieser entwickelt, da er instabil ist, Bromwasserstoff unter Bildung des

3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbonsäuremethylesters (XVII). Würde zuerst aus der geminalen Dibromverbindung Bromwasserstoff abgespalten werden, so wäre die Möglichkeit zum Ringschluss gering, da das dabei entstehende ungesättigte Sulfid nicht mehr frei drehbar wäre. Die trans-Verbindung, die man wohl erhalten würde, liesse sich sicher nicht zum Thiophen ringschliessen. Davon wird später noch die Rede sein.



Die für diese Verbindung berechneten Werte befinden sich in guter Übereinstimmung mit den durch die Analyse ermittelten:

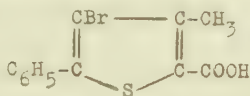
ber.	C 50,17 %	H 3,56 %	S 10,30 %	Br 25,68 %
gef.	49,89 %	3,88 %	10,37 %	27,23 %
Differenz	0,28 %	0,32 %	0,07 %	1,55 %

Um zu sehen, ob sich das in der Verbindung enthaltene Brom durch Alkoholat eliminiertes liesse, behandelten wir sie mit Methylat in der Hitze. Dabei mussten wir feststellen, dass keine Reaktion eintrat. Wir erhielten die Substanz unverändert zurück.

Durch dieses Verhalten erschien uns unsere Theorie bestätigt. Würde bei dieser Verbindung kein Ring vorliegen, so wäre durch das Alkoholat sicher Bromwasserstoff abgespalten worden. Es wäre weiterhin wahrscheinlich, dass eine Aufspaltung im Sinne von F.H. Nicolet (FN 7) stattgefunden hätte.

Es erschien uns ein Beweis für die Formel XVII zu sein, wenn es uns gelänge die Carboxymethylgruppe zu verseifen. Zu diesem Zwecke erhitzten wir die Substanz mit überschüssiger Natronlauge mehrere Stunden unter Rückfluss. Die Verbin-

dung ging rasch in Lösung und wir erhielten beim Ansäuern
 einen farblosen Körper, der
 nach dem Umkristallisieren aus
 Eisessig einen Schmelzpunkt
 von 225° zeigte. Die Verbren-
 nungswerte stimmten auf die
 erwartete 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbonsäure
 (XVIII).



(XVIII) Schmp. 225°

Leider mussten wir feststellen, dass sich die Darstellung
 von XVII nicht immer realisieren liess. Zwar gelang es uns des
 Öfteren die Reaktion erfolgreich durchzuführen, jedoch ver-
 mochten wir nicht eine einwandfreie Darstellungsmethode zu
 finden. Offensichtlich spielt hierbei eine Zufälligkeit eine
 grosse Rolle, der wir nicht auf die Spur kommen konnten.

Um Zweifel an der Ausgangssubstanz auszuschalten, stellten
 wir davon das 2,4-Dinitrophenylhydrazon dar. Dass uns dies ge-
 lang stellt einen weiteren Beweis für die Richtigkeit unserer
 Formeln für die Anlagerungsverbindungen dar.

In analoger Weise gelang es uns ausgehend vom entsprechenden
 Äthylester, dem β -(S-carbäthoxymethyl)-benzylaceton (II),
 durch Einwirkung von überschüssigem Brom in Tetrachlorkohlen-
 stoff in der Hitze zum 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbon-
 säureäthylester (XIX) vom Schmelzpunkt 82° - 83° zu gelangen.
 Durch Verseifung erhielten wir dieselbe Carbonsäure XVIII
 vom Schmelzpunkt 225° wie oben.

2. Synthese von 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure- derivaten aus α -Brombenzalaceton und Thioglycolsäure- derivaten

Zunächst versuchten wir in einer Eintopfreaktion ⁹⁾ aus-
 gehend vom α , β -Dibrombenzylaceton und Thioglycolsäuremethy-
 l-ester mittels alkoholischer Kalilauge zu einem substituierten
 Thiophen zu gelangen. Dies gelang uns jedoch nicht. In jedem
 Falle erhielten wir nach beendeter Reaktion ein Harz, welches
 nicht zur Kristallisation zu bringen war.

In der Zwischenzeit hatten wir schon Versuche mit β -Brom-

β -benzoylacrylsäuremethylester unternommen, die positiv verlaufen waren. Aus diesem Grunde spalteten wir mit Natriumacetat aus der Dibromverbindung einen Bromwasserstoff ab und gelangten dadurch zum α -Brombenzalacetone.

Dieses setzten wir in folgender Weise mit dem Thioglycolsäuremethylester um. In das Reaktionsgefäß gaben wir zuerst 2 mol 2n-Natriummethylat. Dann kühlten wir und versetzten mit 1 Mol Thioglycolsäuremethylester. Das α -Brombenzalacetone wurde inzwischen in möglichst wenig Methanol aufgenommen. Die Lösung liessen wir langsam unter Rühren zu dem Thioglycolsäuremethylester tropfen. Im Laufe der Reaktion färbte sich die Flüssigkeit dunkelrot. Wir rührten noch etwa eine 1/2 Stunde und arbeiteten dann auf.

Als wir die methanolische Lösung mit viel Wasser versetzten und ansäuerten machten wir die Beobachtung, dass kaum ein Niederschlag ausfiel. Die geringe Menge der farblosen Verbindung war in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln derart leicht löslich, dass es uns nicht gelang sie zu reinigen. Da wir jedoch davon überzeugt waren, dass eine Reaktion eingetreten sein musste, gingen wir gleich einen Schritt weiter.

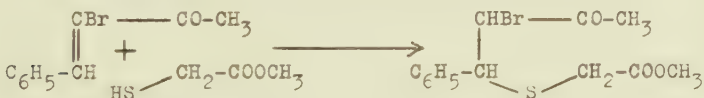
Wir annahmen, dass sich bei der Reaktion der 3-Methyl-phenyl-thioglycolsäure- β -methyl-ester gebildet hatte. Wenn es uns gelang durch Einwirkung von Natronlauge die Carboxymethylgruppe zu verseifen und die dadurch erhaltene Säure zu decarboxylieren, so war nach unserer Ansicht die Konstitution der Verbindung und der Ablauf der Reaktion geklärt.

Wir versetzten also bei einem weiteren Ansatz nach beendeter Reaktion die Lösung sofort mit einem Überschuss an 2n-Natronlauge und erhitzen während 2 - 3 Stunden. Danach liessen wir erkalten und saueren mit verdünnter Salzsäure an. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, den wir aus Methanol / Wasser oder Eisessig in Form farbloser Würfel vom Schmelzpunkt 135° in einer Ausbeute von 78 % erhalten konnten. Da die Verbrennungswerte auf die Säure stimmten

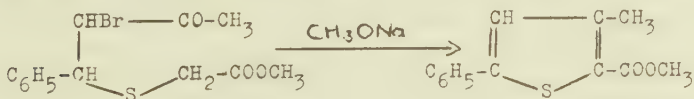
und die Substanz sich ausserdem leicht in Soda löste, bestand für uns kein Zweifel daran, dass wir die 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX) in Händen hatten.

Zum weiteren Beweis für unsere Annahme versuchten wir die Säure zu decarboxylieren. Zu diesem Zwecke verrieben wir die Substanz mit Kupferpulver ¹⁰⁾ im Verhältnis 1 : 0,5, gaben das Gemisch in einen Destillierkolben und erhitzen bis etwa 200°. Wenn man gleichzeitig Vakuum anlegt, so geht das 2-Phenyl-4-methyl-thiophen (XXI) bei 102°/1 mm über. Der Schmelzpunkt liegt bei 16° - 17°. Er stimmt gut mit dem in der Literatur ¹¹⁾ angegebenen von 17,2° überein.

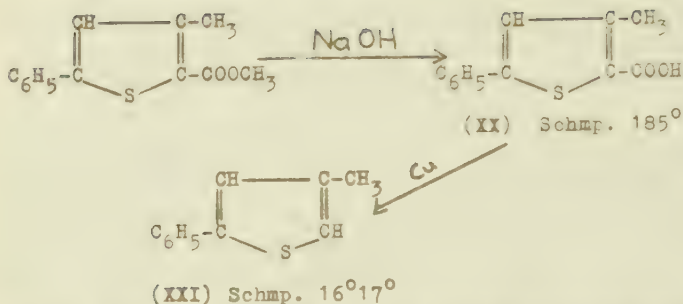
Der Reaktionsverlauf war also zweifellos folgender: Zuerst lagert sich, wie bei der Michaeladdition (s.S. 2) besprochen der Thioglycolsäuremethylester an das α -Brombenzalaceton an:



Dieses Anlagerungsprodukt schliesst unter dem Einfluss des Natriummethylats nach einer Art Hinsberg'schen Reaktion ¹²⁾ unter Wasserabspaltung Ring zu einem Dihydrothiophenderivat. Da dieses an sich die Neigung hat sich zum Thiophensystem zu stabilisieren, erscheint die Bromwasserstoffabspaltung in Gegenwart des Methylats als selbstverständlich:



Der Ester ist aber so leicht löslich, dass wir ihn im reinen Zustand nicht erhalten konnten. Deshalb verseiften wir ihn und kamen so zur Säure XX. Durch deren Decarboxylierung gelangten wir zu dem bereits bekannten 2-Phenyl-



Nachdem es uns gelungen war mit dem Thioglycolsäuremethylester die gewünschte Ringschlussreaktion durchzuführen, setzten wir für die Reaktion auch das Thioglycolsäureanilid und das Thioglycolsäure-p-toluidid ein. In beiden Fällen geschah die Anlagerung und der Ringschluss in der gleichen Weise wie beim Thioglycolsäureester.

Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen gibt Tabelle 4.

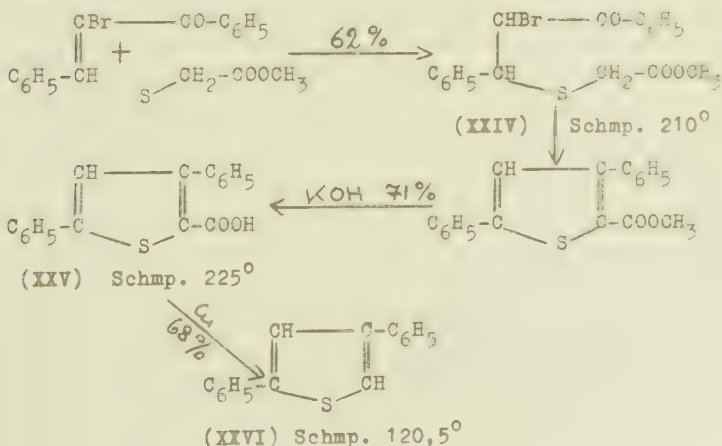
Tabelle 4

$ \begin{array}{c} \text{CH} \text{---} \text{C-CH}_3 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-C} \quad \text{S} \quad \text{C-R} \end{array} $	Name	Schmp.	Ausb.
R = COOH	3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX)	185°	78 %
R = CO-NH-C ₆ H ₅	3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure-anilid (XXII)	174°	62 %
R = CO-NH-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure-(p)-toluidid (XXIII)	156°	59 %
R = H	2-Phenyl-4-methyl-thiophen (XXI)	16°-17°	80 %

3. Synthese von 3,5-Diphenylthiophen-2-carbonsäure aus α -Brombenzalacetophenon und Thioglycolsäuremethylester

Den Arbeiten mit diesem Keton ist in erster Linie die Aufklärung der Reaktion zwischen Thioglycolsäuremethylester und den α , β -ungesättigten Bromketonen zu verdanken.

Lagert man nämlich Thioglycolsäuremethylester mit wenig Natriummethylat an α -Brombenzalacetophenon an, so fällt zunächst, im Gegensatz zu den Arbeiten mit α -Brombenzalacetophenon, die Br-haltige Additionsverbindung (XXIV) aus. Diese Stufe kann also isoliert und durch die Verbrennung bewiesen werden. Rührt man den farblosen Niederschlag einige Stunden mit 2 Äquivalent Natriummethylat bei Raumtemperatur, so geht er in Lösung. Versetzt man an dieser Stelle mit Wasser, so erhält man wieder einen farblosen, niedrig schmelzenden Körper in sehr geringer Ausbeute. Verseift man jedoch durch Zusetzen und kochen mit wässriger Natronlauge, so erhält man in etwa 50 %iger Ausbeute die 3,5-Diphenylthiophen-2-carbonsäure (XXV). Durch Decarboxylierung mit Kupferpulver gelangt man dann zum bereits bekannten 2,4-Diphenylthiophen (XXVI) vom Schmelzpunkt $120,5^{\circ}$. Auch hier stimmen unsere Angaben mit denen der Literatur und mit den Verbrennungswerten überein.



Zum Unterschied von den Reaktionen des α -Brombenzalacetons gelangt es uns in keinem Fall eine Ringschlussreaktion des α -Brombenzalacetophenons mit einem Thioglycolsäureanilid durchzuführen. Eine Erklärung für diese Erscheinung kann man darin sehen, dass der relativ grosse Phenylrest die Anlagerung und damit natürlich den Ringschluss verhindert.

4. Synthese von 3-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2 aus α,β -Dibrombenzylaceton und Thioglycolsäuremethylester

Nachdem es uns gelungen war die beabsichtigten Ringschlüsse mit der Monobromverbindung durchzuführen, nahmen wir die anfänglichen Versuche mit den Dibromverbindungen wieder auf. Jetzt versuchten wir aber nicht mehr die Reaktion in einem Schritt durchzuführen. Wir machten uns für die Reaktion zwei Lösungen zurecht:

1. In einem entsprechenden Kölbchen wird $1/10$ Mol Thioglycolsäuremethylester mit $1/10$ Mol 2n-Natriummethylat versetzt.
2. In einem anderen Kolben schüttelt man bei Raumtemperatur $1/10$ Mol α,β -Dibrombenzylaceton bzw. β -Dibrombenzylacetophenon während mehrerer Stunden mit $1/10$ Mol 2n-Natriummethylat.

Die beiden Lösungen vereinigt man dann in der Weise, dass die zweite Lösung zur ersten unter Kühlung zugetropft wird. Ganz einwandfrei erhält man mit dem α,β -Dibrombenzylaceton die 3-Methyl-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2. Man kommt also zu dem gleichen Ergebnis wie beim Arbeiten mit α -Monobrombenzalaceton. Der Mischschmelzpunkt zeigt nicht die geringste Depression.

Führt man den gleichen Versuch mit dem α,β -Dibrombenzylacetophenon durch, so kommt man zu keinem positiven Ergebnis. Offenbar erfolgt in diesem Falle die Abspaltung des Bromwasserstoffs mit Methylat nur sehr schwer. Man erhält bei diesen Arbeiten als Endprodukt eine klebrige, zähflüssige Masse, die nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

IV. Synthese von Thiophen-2,5-dicarbonsäuren aus

α , β -ungesättigten- γ -Ketosäuren

1. Synthese von 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäurederivaten aus 3-Brom-3-benzoylacrylsäureester und Thioglycol-säurederivaten

a) Mit Thioglycolsäuremethylester

An unsere Arbeiten mit α , β -ungesättigten Ketonen anschliessend, setzten wir bei unseren weiteren Versuchen α , β -ungesättigte γ -Ketosäureester vom Typ des Benzoylacrylsäureesters ein. Wir erwarteten dabei als Ergebnis substituierte Thiophen-2,5-dicarbonsäuren.

Wir stellten zunächst Benzoylacrylsäure nach einem von G. Braddley, G. Holt und S.M. Makar ¹⁴⁾ beschriebenen Verfahren dar. Die Säure veresterten wir nicht mit Methanol und Salzsäure wie dies von G.F. Rice ¹⁵⁾ angegeben wurde, sondern befolgten die ausgezeichnete Veresterungsmethode von R.C. Clinton und S.C. Laskowski ¹⁶⁾. Wir erhielten dabei den Ester in einer Ausbeute von 90 %. Schon bei der ersten Destillation bekamen wir ihn so rein, dass er trotz des niedrigen Schmelzpunktes von 30° - 32° vollständig erstarrte.

Da unsere eigentlichen Arbeiten erst mit dem α , β -Dibrompropionsäuremethylester beginnen sollten, mussten wir den ungesättigten Ester noch bromieren. Dazu lösten wir ihn in Methylenchlorid, kühlten die Lösung und versetzten mit der berechneten Menge Brom. Nach beendeter Reaktion wurde wie üblich die Flüssigkeit mit Wasser und Bicarbonat gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nun mussten wir die Feststellung machen, dass die vorher vollkommen neutrale und trockene Lösung nach mehreren Stunden Bromwasserstoff entwickelte und deshalb stark sauer reagierte. Als wir das Methylenchlorid abdestillierten hinterblieb kein fester Rückstand. Obwohl uns die Destillation der Dibromverbindung unmöglich schien versuchten wir es trotzdem. Sobald wir im Ölbad auf über 200° kamen setzte eine starke Bromwasserstoffentwicklung ein. Dabei ging bei 190°/17 mm ein gelb-

liches Öl über, welches alsbald erstarrte.

Durch diese Versuche war uns klar geworden, dass der α,β -Dibrombenzoylpropionsäuremethylester unbeständig sein musste. Deshalb, und wegen der guten Erfahrungen die wir mit den Monobromverbindungen der α,β -ungesättigten Ketone gemacht hatten, beschlossen wir auch hier mit Natriumacetat einen Bromwasserstoff abzuspalten. Dabei waren uns die Arbeiten von G.P. Rice (FN 15) eine sehr grosse Hilfe.

Während es bei der thermischen Abspaltung von Bromwasserstoff nicht sicher sein konnte ob das in α - oder das in β -Stellung zur Carbomethoxygruppe stehende Brom abgespalten würde, gelang es G.P. Rice auf synthetischem Wege Klarheit zu schaffen.

Um zum $C_6H_5-CO-CH=CBr-COOCH_3$ zu gelangen setzte er Benzol mit Brom-maleinsäureanhydrit und Aluminiumchlorid nach Friedel-Crafts um. Die dabei entstehende α -Brombenzoylacrylsäure veresterte er dann mit Methanol durch Einleiten von Chlorwasserstoff.

Beabsichtigte er jedoch die β -Verbindung zu machen, so stellte er zunächst die Benzoylacrylsäure dar. Diese wurde verestert, anschliessend bromiert und aus der Dibromverbindung durch Erhitzen mit Natriumacetat in Methanol 1 Mol Bromwasserstoff wieder abgespalten. Der so erhaltene β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester zeigte einen Siedepunkt von $185^\circ/20$ mm.

Nach dieser Methode erhält man also die gleiche Substanz, wie durch die thermische Abspaltung von Bromwasserstoff. Die anfangs ölige Verbindung wird sehr bald fest. G.P. Rice nimmt eine geometrische Isomerie an, welche durch Sonnenlicht beeinflusst werden kann.

Die eigentlichen Ringschlussreaktionen nahmen wir in der gleichen Weise vor, wie sie bei den α,β -ungesättigten Monobromketonen beschrieben wurden. Wir legten also den Thoglycolsäureester zusammen mit der nötigen Menge 2n-Natriumäthylat vor, kühlten und liessen dann den in Methanol gelösten β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester langsam zu-

fliessen. Dabei schied sich nach kurzer Zeit aus der sich inzwischen tiefrot gefärbten Lösung ein voluminöser, schwach gelb gefärbter Niederschlag aus. Dieser wurde abgesaugt, das Filtrat mit viel Wasser versetzt, wobei noch ein weiterer Anteil ausfiel. Aus Methanol umkristallisiert erhielten wir farblose Prismen vom Schmelzpunkt 110° in etwa 75 %iger Ausbeute bezogen auf den 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbon-säuredimethylester (XXVII).

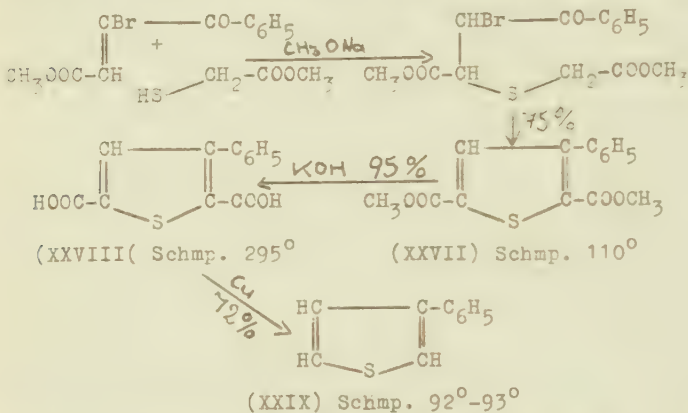
Als wir versuchten wie beim α -Brombenzalacetophenon die bromhaltige Anlagerungsverbindung zu isolieren, mussten wir feststellen, dass dies unmöglich war. Wir hatten zu diesem Zweck die zum Ringschluss erforderliche Methylatmenge auf etwa den fünften Teil vermindert. Nach beendeter Reaktion hatten wir jedoch wieder das Ringschlussprodukt in Händen, wenn auch in wesentlich geringerer Ausbeute. In diesem Falle ist also die Neigung zum Ringschluss so gross, dass man das Anlagerungsprodukt als Zwischenverbindung gar nicht fassen kann.

Wenn die von uns angenommene Struktur der Ringschlussverbindung stimmen sollte, so mussten wir durch Verseifung des Esters zur Dicarbonsäure und durch deren Decarboxylierung zum 3-Phenylthiophen gelangen. Damit wäre der Beweis für die Richtigkeit unserer Formulierung der Reaktion erbracht.

Wir erhitzten also den 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbon-säuredimethylester (XXVII) zusammen mit überschüssiger Natron-lauge mehrere Stunden unter Rückfluss. Aus der Lösung erhiel-ten wir durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure eine fein-kristalline, farblose Substanz, welche bei 295° schmolz und sich leicht in Alkali löste. Dass wir durch diese Reaktion die 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbon-säure (XXVIII) erhalten hatten, bewiesen ausser der Alkalilöslichkeit noch die Ver-brennungswerte.

Um zum 3-Phenylthiophen (XXIX) zu gelangen. führten wir die Decarboxylierung der Dicarbonsäure (XXVIII) mit Kupfer-pulver (FN 10) durch. Wir verrieben die beiden Substanzen im Verhältnis 1 : 1, gaben das Gemenge in eine kleine Sublimier-birne und erhitzten bis etwa zum Schmelzpunkt. Durch Schwa-

denbildung zeigte sich bald an, dass eine Reaktion eingetreten war. Am Kühlzapfen schied sich das 3-Phenylthiopen (XXIX) ¹⁷⁾ in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 92° - 93° ab.



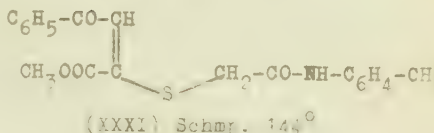
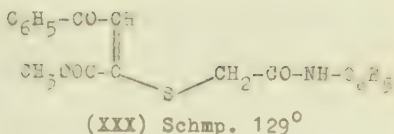
Die Reaktion muss nach diesem Schema abgelaufen sein, wobei die Anlagerungsverbindung nur intermediär aufgetreten sein konnte.

b) Mit Thioglycolsäureaniliden

Reaktionen der Thioglycolsäureanilide mit 3-Brom-4,3-ungesättigten β -Ketonsäureestern wurden in unserer Reihe nur mit dem 3-Brom-3-benzoylacrylsäuremethylester unternommen.

Wir versetzten das Thioglycolsäureanilid wie oben bereits mehrfach beschrieben mit 2 Äquivalent Natriummethylat in der Kälte und tropften unter Rühren den in Methanol gelösten 3-Brom-3-benzoylacrylsäuremethylester zu. Die Lösung färbte sich auch hier tiefrot bis braun und beim Verdünnen mit Wasser fiel ein gelber Niederschlag aus. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhielten wir farblose Prismen mit einem Schmelzpunkt von 129° (XXX). In analoger Weise erhielten wir mit Thioglycolsäure-p-toluidid farblose Prismen vom Schmelzpunkt 144° (XXXI).

Die so erhaltenen Verbindungen enthielten kein Brom mehr. Die Verbrennungswerte für C, H und S zeigten, dass es sich um die ungesättigten Sulfide der Formeln XXX und XXXI handelt, die durch Anlagerung und anschliessende Bromwasserstoffabspaltung gebildet wurde



Es entstand also nicht wie bei den Arbeiten mit α -Brombenzylacetophenon die gesättigte Brom enthaltende Additionsverbindung. Bei der Anlagerung an 2-Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester geht die Reaktion unter dem Einfluss des Methylats noch einen Schritt weiter. Da wir in der Hauptache jedoch an Ringschlussreaktionen interessiert waren, versuchten wir die Reaktionsbedingungen so zu gestalten, dass kein ein Thiophenderivat entstehen sollte.

Eine Möglichkeit dies herbeizuführen erschien uns eine Temperaturerhöhung zu sein. Bei der eigentlichen Reaktion liess wir nicht nur die Kühlung fort, sondern erwärmten sogar auf etwa 60°. Wir rührten dann noch einige Stunden und liessen über Nacht abkühlen.

Am nächsten Tag mussten wir dann die Beobachtung machen, dass bei den Arbeiten mit Thioglycolsäure-p-toluoldiä sich aus der Reaktionslösung derbe Kristalle abgeschieden hatten. Beim Versuch mit Thioglycolsäureanilid dagegen war das nicht der Fall. Wir nutzten deshalb den Niederschlag ab und arbeiteten die Lösungen gesondert auf.

Die Kristalle erwiesen sich, wie durch die Verbrennung bewiesen wurde als das 3-Phenyl-5-carboxymethyl-2-carboxy-p-toluoldiä-thiophen (XXXII). Der Ringschluss hat also in der gleichen Weise stattgefunden wie beim Arbeiten mit Thioglycolsäuremethylester. Dass die Anilide schwieriger zum Ringschluss zu bringen sind als die Ester geht aus einem Vergleich

der Ausbeuten hervor. Während wir bei der Reaktion mit dem Thioglycolsäure-p-toluidid eine Ausbeute von etwa 25 % erreichten, gelangten wir mit dem Thioglycolsäuremethylester auf ungefähr 75 %. Den Grund für diesen Unterschied können wir nur in einer sterischen Hinderung sehen. Die Reaktionsfähigkeit der HS-Gruppe der Anilide steht sicher nicht hinter der der Ester zurück. Das kann man daraus erkennen, dass die Anlagerung zum ungesättigten Sulfid leicht und mit grosser Ausbeute erfolgt.

Um sicher zu gehen, dass die von uns angenommene Verbindung vorliegt, kochten wir sie mit verdünnter Natronlauge. Dadurch wurde die Estergruppe verseift und wir erhielten beim Ansäuern der Lösung die freie Carbonsäure (XXIII) in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 219° .

Nachdem der Charakter des Niederschlags der Umsetzung mit Thioglycolsäure-p-toluidid aufgeklärt war, gingen wir daran die Lösung aufzuarbeiten. Als wir die Flüssigkeit mit Wasser versetzten setzte sich eine tiefbraune, harzige Masse ab. Diese versuchten wir durch Erhitzen mit Methanol in Lösung zu bringen. Dabei schieden sich in Methanol schwer lösliche gelbe Blättchen ab. Diese liessen sich gut aus Butylacetat umkristallisieren und zeigten einen Schmelzpunkt von 248° .

Merkwürdigerweise erhielten wir die gleiche Verbindung auch beim Aufarbeiten des oben beschriebenen Thioglycolsäure-anilid Ansatzes. Auch sie zeigte einen Schmelzpunkt von 248° und gab mit der mit Thioglycolsäure-p-toluidid erhaltenen keine Depression. Wie zu erwarten erhielt die Verbindung keinen Stickstoff mehr. Es gelang uns jedoch nicht die Konstitution der so erhaltenen Verbindung aufzuklären.

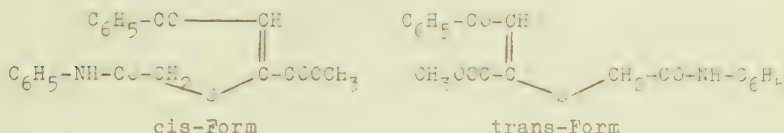
Ringschlussversuch mit dem ungesättigten Sulfid (XXX)

Nachdem wir die ungesättigten Anlagerungsverbindungen der Anilide an den β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester einwandfrei in Händen hatten, versuchten wir diese Verbindungen mit Methylat zum Ring zu schliessen

Wir versetzten also 1/20 Mol des ungesättigten Sulfids (XXX) mit der gleichen Menge 2n-Natriummethylat. Da wir bei den

vorgenannten Versuchen nur durch Erhöhen der Temperatur zu einem Ring gekommen waren, steigerten wir auch bei dieser Reaktion die Temperatur auf etwa 60° - 70° . Nach ungefähr 1 - 3 Stunden liessen wir die Lösung erkalten und versetzten anschliessend mit Wasser. Dabei erhielten wir eine gelbe Masse, welche nach dem Umkristallisieren aus Methanol die Eigenschaften der Ausgangssubstanz XXX zeigte.

Der Grund für das Misslingen der Reaktion ist darin zu sehen, dass durch die Ausbildung der Doppelbindung die freie Drehbarkeit aufgehoben wurde. Bei der dadurch eintretenden cis-trans-Isomerie ist aus sterischen Gründen die trans-Form die Wahrscheinlichere:

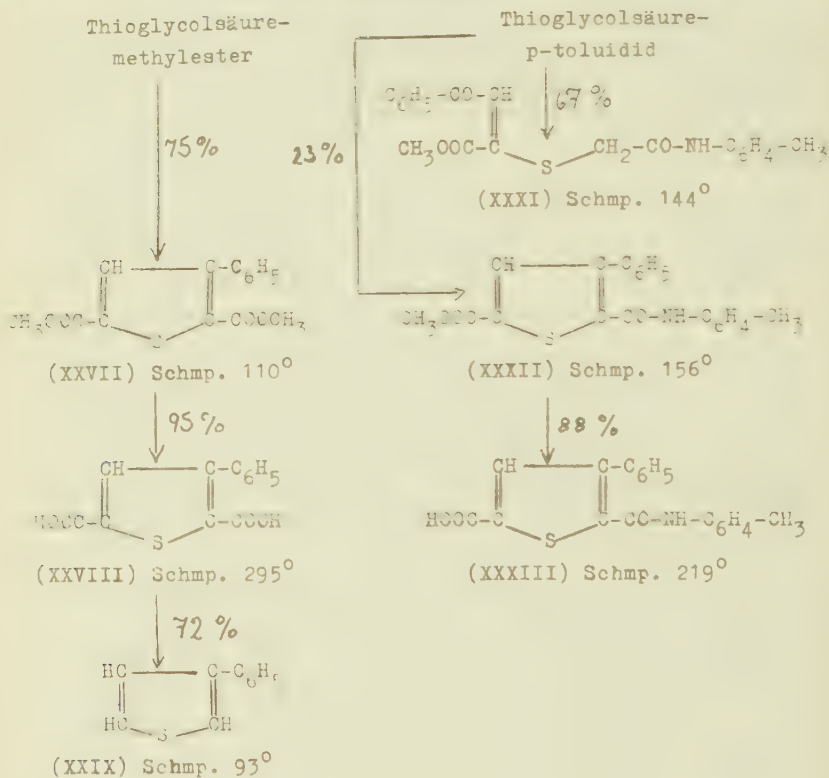


Aus diesen Strukturformeln ist klar ersichtlich, weshalb es unmöglich sein muss von den ungesättigten Sulfiden zu einem Ringschluss zu kommen.

Einen Überblick über die vom 2-Brom-3-benzoylacrylsäuremethylester aus dargestellten Verbindungen gibt die Tabelle 5.

Tabelle 5

Reaktionen des 2-Brom-2-benzoylacrylsäuremethylesters mit:



Bei der Reaktion mit Thioglycolsäureanilid konnte nur das ungesättigte Sulfid XXX vom Schmelzpunkt 129° in einer Ausbeute von 63 % gefasst werden.

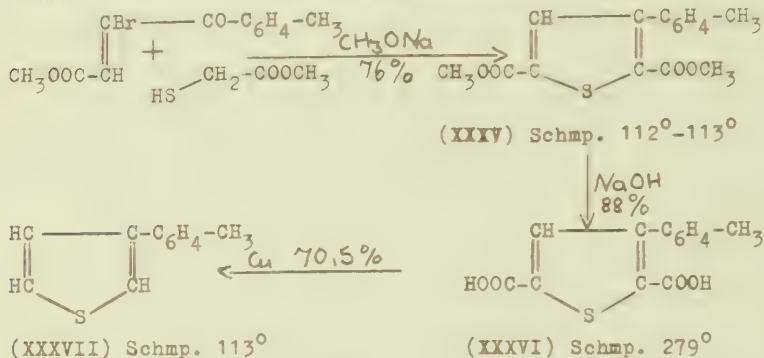
2. Synthese von 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure aus
B-Brom-B-(p-toloyl)-acrylsäureester und Thioglycolsäureester

Der Weg, den wir einschlugen um zum B-Brom-B-(p-toloyl)-acrylsäuremethylester (XXXIV) zu gelangen gleicht dem für die Darstellung des B-Brom-B-benzoylacrylsäuremethylesters auf Seite 23 beschriebenen vollkommen. Wir erhielten in guter Ausbeute die Monobromverbindung als farbloses Kristallkonglomerat mit einem Schmelzpunkt von 86° .

Die Umsetzung mit Thioglycolsäuremethylester geschah in der gleichen Weise, in der wir den B-Brom-B-benzoylacrylsäuremethylester damit umsetzten. Wir legten also eine bestimmte Menge Thioglycolsäuremethylester zusammen mit der doppelte molaren Menge 2n-Natriummethylat vor. Diese Lösung kühlten wir mit Eis und gaben dazu unter Köhren eine äquimolekulare Menge der Monobromverbindung XXXIV, die wir in möglichst wenig Methanol gelöst hatten. Auch hier konnten wir zunächst eine Braunfärbung erkennen. Nach kurzer Zeit fiel dann ein gelblicher Niederschlag aus. Zusammen mit dem aus der Mutterlauge Erhaltenen konnten wir den 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (XXXV) in einer Ausbeute von 76 % isolieren.

Auch hier führten wir die Verseifung mit Natronlauge zur 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XXXVI) und deren Decarboxylierung zum bekannten 3-(p)-Toluyylthiophen (XXXVII) durch. Die Decarboxylierung geschah in diesem Falle wieder in der Sublimierbirne, da sich die Blättchen sauber am Kühlzapfen abschieden.

Schema des Reaktionsverlaufs zwischen β -Brom- β -(p-toloyl)-acrylsäuremethylester und dem Thioglycolsäuremethylester:



3. Synthese von 3-(α -Naphthyl)-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester aus β -Brom- β -(α -naphthoyl)-acrylsäuremethylester und Thioglycolsäureester

Der Gang der Reaktionen zur Darstellung des β -Brom- β -(α -Naphthoyl)-acrylsäuremethylesters gleicht völlig demjenigen zur Darstellung des β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylesters. Den β -(α -Naphthoyl)-acrylsäuremethylester konnten wir allerdings im Gegensatz zu den anderen substituierten Acrylsäuremethylestern nicht kristallin erhalten. Es war von keiner Bedeutung, ob wir die Veresterung der β -(α -Naphthoyl)-acrylsäure mit Methanol und gasförmigem Chlorwasserstoff unter Eiskühlung, oder nach R.C. Clinton und S.C. Laskowski (FN 16) durchführten, in beiden Fällen erhielten wir als Rückstand eine braune, zähflüssige Masse. Um zu der gewünschten Monobromverbindung zu kommen, verzichteten wir auf eine weitere Reinigung und bromierten die rohe Substanz. Dass diese Massannahme richtig war zeigt das Verbrennungsergebnis und die gute Ausbeute an β -Brom- β -(α -naphthoyl)-acrylsäuremethylester (XXXVIII).

Diesen setzten wir in der auf Seite 24 beschriebenen Weise mit Thioglycolsäuremethylester um. Wir erhielten den 3-(α -Naphthoyl)-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (XXXIX)

als derbe, farblose Prismen in einer Ausbeute von 67 % mit einem Schmelzpunkt von 151°.

Bei der Verseifung des Esters zur Dicarbonsäure machten wir die Feststellung, dass die 3-(α -Naphthyl)-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XL) in Form feiner, grünlicher Kristalle anfiel. Da wir keine Erklärung für ein Auftreten einer farbigen Substanz in diesem Falle hatten, zogen wir neben der Umkristallisation auch die Chromatographie zur Reinigung heran. Aber selbst diese Massnahme konnte die Färbung der Substanz nicht verhindern. Offenbar haben wir es hier doch mit einer Eigenfarbe zu tun.

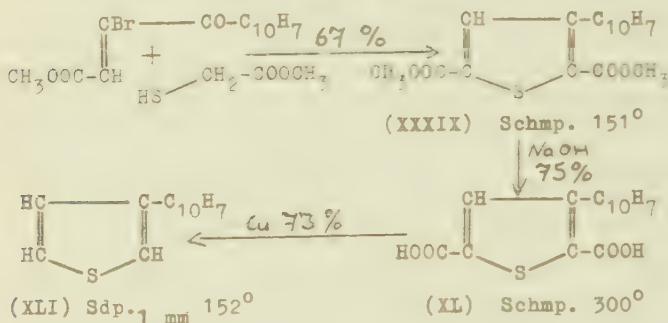
Die Decarboxylierung der Dicarbonsäure (XL) zum 3-Naphthylthiophen (XLI) führten wir wieder mit Kupferpulver durch. Sie führte uns zu einer farblosen Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 152°/1 mm. Nach einer 1956 veröffentlichten Arbeit ²⁰⁾ sollte man es beim 3-Naphthylthiophen mit einer festen Substanz vom Schmelzpunkt 147° zu tun haben. Ausserdem sollte sie mit konzentrierter Schwefelsäure eine intensive Rotfärbung geben.

Wir können jedoch unserer Verbindung keine andere Struktur zuerkennen weil wir bei unseren Arbeiten mit analogen Verbindungen immer zum richtigen Endprodukt gelangten und weil die bei der vorgenannten Arbeit erwähnten Verbrennungswerte auch nicht besser stimmten als die unserigen. Die Rotfärbung mit der konzentrierten Schwefelsäure zeigte unsere Verbindung allerdings ebenfalls.

Zum Vergleich seien hier die Schmelz-, bzw. Siedepunkte einiger analoger Verbindungen angegeben:

Toluol	Kp.	110°	3-Methylthiophen	Kp.	114°
Diphenyl	Fp.	70,4°	3-Phenylthiophen	Fp.	93°
p-Methyl-di-phenyl	Fp.	47,7°	3-p-Toluythiophen	Fp.	114°
α -Naphthylbenzol	Kp. _{2 mm}	135°	3-(α -Naphthyl)-thiophen	Kp. _{1 mm}	152°
β -Naphthylbenzol	Fp.	102°			

Schema des Reaktionsverlaufs zwischen 3-Brom-3-(α -naphthyl)-acrylsäuremethylester und dem Thioglycolsäuremethylester:



4. Synthese von 3-Methyl-thiornen-2,5-dicarbonssäure aus 3-Brom-3-acetylacrylsäureester und Thioglycolsäureester

Zur Darstellung des 3-Brom-3-acetylacrylsäuremethylesters gingen wir nach einer Arbeit von L. Wolff⁽¹⁸⁾ vor. Zunächst bromierten wir Äthylacrylsäure in Salzsäure bei tiefer Temperatur. Aus der dabei entstandenen 3-Bromäthylacrylsäure spalteten wir mit Natriumacetat ein Mol Bromwasserstoff ab und gelangten so zur 3-Acetylacrylsäure. Diese verästerten wir in Methylchlorid mit Methanol (FN 16).

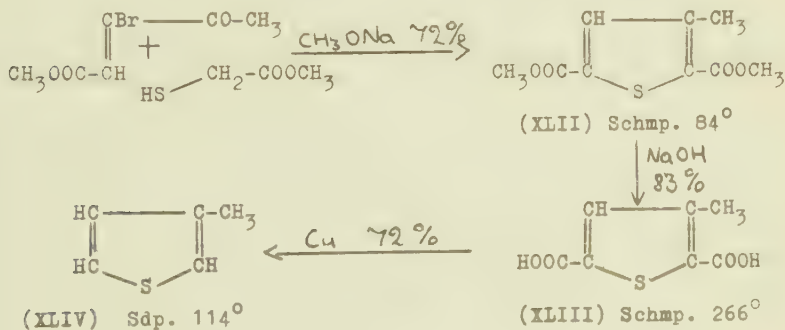
Um zum 3-Brom-3-acetylacrylsäuremethylester zu gelangen, bromierten wir den Ester unter Eiskühlung in Methylchlorid. Die Dibromverbindung kochten wir in Methanol auf und spalteten mit Natriumacetat ein Mol Bromwasserstoff ab. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes erhielten wir ein schwach gelbes Öl, welches bei $110^\circ/40 \text{ mm}$ überging.

Diesen 3-Brom-3-acetylacrylsäuremethylester setzten wir nach folgender Methode mit dem Thioglycolsäuremethylester um: Zu 2/10 Mol Zn-Natriummethylat gaben wir unter Rühren 1/10 Mol Thioglycolsäuremethylester. Dann kühlten wir das Reaktionsgefäß und tropften langsam 1/10 Mol der Monobromverbindung hinzu, die wir vorher in möglichst wenig Methanol gelöst hatten. Zunächst färbte sich die Lösung hellbraun, dann fiel nach etwa 1/2 Stunde ein gelb gefärbter Nieder-

schlag aus. Dieser wurde abgetrennt und die Lösung mit viel Wasser versetzt. Dabei fiel nochmals eine Substanz aus, die getrocknet und zusammen mit dem ersten Niederschlag aufgearbeitet wurde.

Wir erhielten so in einer Ausbeute von 72 % den 3-Methylthiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (XLII) vom Schmelzpunkt 84° in Form farbloser Stäbchen.

Dass der Ringschluss auch wirklich zu diesem Endprodukt geführt hat, ist aus Analogiegründen zu unseren Arbeiten mit dem β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester wahrscheinlich. Ausserdem gelangten wir durch Verseifung des Esters (XLII) zu der 3-Methylthiophen-2,5-dicarbonsäure (XLIII) vom Schmelzpunkt 266° und durch deren Decarboxylierung zum 3-Methylthiophen (XLIV) ¹⁹⁾ vom Siedepunkt 114° . Dadurch, dass wir auf einem neuen Wege zu einer bereits bekannten Substanz kamen mit der unsere Verbindung einen übereinstimmenden Siedepunkt und Verbrennungswerte besass, dürfte kein Zweifel mehr an der Richtigkeit unserer Formulierung der Reaktion bestehen.



Experimenteller Teil

1. Thioglycolsäuremethylester

150 g (1,4 Mol) etwa 85 %ige Thioglycolsäure werden mit 300 ml Methylenchlorid in der Umwälzapparatur bei mässiger Temperatur etwa 8 Stunden entwässert. Zu der wasserfreien Methylenchloridlösung gibt man 120 ml Methanol und 5 ml konz. Schwefelsäure. Danach erhitzt man das Gemisch einen Tag unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wird die Methylenchloridschicht abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wird abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Der Ester geht bei $55^{\circ}/20$ mm über. Ausbeute 140 g (etwa 90 % d.Th.)

2. Thioglycolsäureäthylester

Man entwässert 162 g (1,5 Mol) etwa 85 %ige Thioglycolsäure mit 200 ml Benzol. Nachdem kein Wasser mehr abgeschieden wird gibt man 200 ml Äthanol und 7 ml konz. Schwefelsäure zu und erhitzt 8 Stunden unter Rückfluss. Dann wäscht man die benzolische Lösung mit viel Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Danach wird der Ester im Wasserstrahlvakuum destilliert. Siedepunkt, 17 mm: 55° Ausbeute: 150 g (etwa 85 % d.Th.)

3. α , β -ungesättigte Ketone

Die ungesättigten Ketone wurden durch Kondensation des betreffenden Aldehyds mit dem entsprechenden Keton mittels 10 %iger Natronlauge in Alkohol dargestellt ²¹⁾. Methylvinylketon wurde uns in freundlicher Weise von der Badischen Anilin- und Sodafabrik zur Verfügung gestellt.

4. Thioglycolsäureanilid

In einem 750 ml Kolben gibt man zu 115 g (1 Mol) ca 80 %iger Thioglycolsäure 250 ml Toluol. Das Gemisch erhitzt man im Wasserabscheider auf 160° . Um die HS-Gruppe der Thioglycolsäure vor Oxydation zu schützen, wurde der Sauerstoff durch Vorschalten einer Fieser'schen Lösung (FN 6) ferngehalten. Die Wasserabscheidung nimmt bei diesem Verfahren höchstens

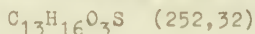
eine Stunde in Anspruch. Vor Zugabe von 92 g (1 Mol) frisch destilliertem Anilin lässt man das Gemisch unter den Siedepunkt des Toluols abkühlen. Die eigentliche Reaktion führt man ebenfalls bei 160° durch. Nach etwa 8 Stunden sind 70 % - 80 % der theoretischen Wassermenge abgeschieden. Nachdem man noch rund 100 ml Toluol mit dieser Apparatur abdestilliert hat, lässt man über Nacht unter Ausschluss von Sauerstoff erkalten. Es scheidet sich dann das Anilid als farbloser Kristallbrei aus. Diesen saugt man rasch unter Stickstoff ab, wäscht mit kaltem Äther und trocknet im Vakuumexsiccator. Die Ausbeute beträgt etwa 140 g (84 % d.Th.).

Die Darstellung des Thioglycolsäure-p-toluidids bzw. -p-Anisidids geschah in der gleichen Weise unter Einsatz der berechneter Menge p-toluidins bzw. p-Anisidins. Die Ausbeuten lagen ebenfalls um 80 %.

Bei diesen festen Aminen wurde zum Teil so verfahren, dass man die gleich zu der wasserhaltigen Thioglycolsäure gab und beides mit Toluol erhitze. Die Aufarbeitung und das Ergebnis der Reaktion war das gleiche wie oben beschrieben.

5. B-(S-carbomethoxymethyl)-benzylaceton (I)

In einem Kolben mischt man 14,6 g (0,1 Mol) Benzylaceton mit 17,6 g (0,1 Mol) 0,9,1 ml) Thioglycolsäuremethylester nachdem man 30 ml Methanol zugegeben hat. Dann lässt man 10 Tropfen $\text{Et-CH}_2\text{ONa}$ -Lösung zufließen. Nach ca 10 Stunden ist die Anlagerung, ohne dass eine merkliche Wärmetönung aufgetreten ist beendet. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Bei der Destillation geht die zähe, farblose Flüssigkeit bei 146°, 0,05 mm über. Ausbeute 23 g (92% d.T



5,050 mg Substanz, 11,445 mg CO_2 , 2,890 mg H_2O

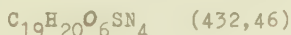
10,156 mg Substanz, 9,400 mg BaSO_4

Ber. C 61,88 % H 6,39 % S 12,71 %

Gef. 61,84 % 6,41 % 12,70 %

5a. 2,4-Dinitrophenylhydrazon des B-(S-carbomethoxy-
methyl)-benzylacetons (I)

0,67 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0,03 Mol) löst man in 3,5 konz. Schwefelsäure und gibt langsam 27 ml Methanol zu. Dann bereitet man eine Lösung von 0,84 g (0,03 Mol) B-(S-carbomethoxymethyl)-benzylaceton (I) in 15 ml Methanol. Beide Lösungen erwärmt man getrennt voneinander auf etwa 60° und vereinigt sie dann. Nach kurzer Zeit tritt eine Rotfärbung auf und nach ungefähr 1/2 Stunde fällt ein oranger Niederschlag aus. Dieser wurde abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Butylacetat erhielten wir orange Nadeln vom Schmp. 103° in einer Ausbeute von 1,2 g (80 % d.Th.).

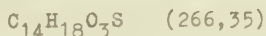


2,409 mg Substanz, $v = 0,290$ ml N_2 , $p = 730/25^\circ$

Ber. N 12,96 % Gef. N 13,24 %

6. B-(S-carbäthoxymethyl)-benzylaceton (II)

14,5 g (0,1 Mol) Benzalaceton vermischt man mit 12 g (0,1 Mol) Thioglycolsäureäthylester und 50 ml Äthanol. Dazu tropft man etwa 1/2 ml 2n- CH_3ONa -Lösung. Nun lässt man das Ganze über Nacht stehen, nimmt dann in Benzol auf und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die Lösung fraktioniert. Dabei erhält man den Ester als zähe, farblose Flüssigkeit, die bei 152°/0,04 siedet. Ausbeute: 23,5 g (88 %)



3,504 mg Substanz, 8,138 mg CO_2 , 2,181 mg H_2O

10,452 mg Substanz, 9,330 mg BaSO_4

Ber. C 63,11 % H 6,81 % S 12,04 %

Gef. 63,33 % 6,97 % 12,26 %

7. β -(S-carbanilidomethyl)-benzylaceton (III)

Man löst 14,6 g (0,1 Mol) Benzalaceton in einem gut verschliessbaren Kolben in 50 ml Methanol. Dazu gibt man 16,7 g (0,1 Mol) frischbereitetes Thioglycolsäureanilid. Danach werden 10 Tropfen 2n CH_3ONa -Lösung zugefügt. Nach etwa 10 Stunden wird der entstandene blassgelbe Kristallbrei abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Aus Methanol umkristallisiert erhält man farblose Nadeln mit einem Fp. 100° . Ausbeute 19 g (61 % d.Th.). Sie sind unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in kaltem Alkohol. In konzentrierter Schwefelsäure wird die Verbindung mit gelber Farbe gelöst.



4,213 mg Substanz, 10,678 mg CO_2 , 2,274 mg H_2O

9,841 mg Substanz 7,490 mg BaSO_4

Ber. C 68,99 % H 6,11 % S 10,23 %

Gef. 69,16 % 6,04 % 10,45 %

8. β -(S-carbe-p-toluididomethyl)-benzylaceton (IV)

Man löst 14,6 g (0,1 Mol) Benzalaceton in 50 ml Methanol. In die Lösung trägt man 18,1 g (0,1 Mol) ganz frisch bereitetes Thioglycolsäure-p-toluidid ein. Nach Zugabe von 1/2 ml 2n CH_3ONa -Lösung bilden sich im Verlauf einiger Stunden aus dem heterogenen Gemisch dicke Kristallklumpen. Diese werden zerdrückt, abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Aus Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. $105,5^\circ$. Ausbeute 24 g (74 % d.Th.). Das Verhalten gegenüber Lösungsmitteln ist das gleiche wie unter 7. erwähnt.



4,198 mg Substanz, 10,705 mg CO_2 , 2,340 mg H_2O

9,806 mg Substanz, 7,100 mg BaSO_4

Ber. C 69,70 % H 6,47 % S 9,79 %

Gef. 69,58 % 6,24 % 9,94 %

9. β -(S-carbo-p-anisididomethyl)-benzylacetone (V)

14,6 g (0,1 Mol) Benzalacetone löst man in 50 ml Methanol. In dieser Lösung werden 19,7 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure-p-anisidid möglichst fein verteilt. Dazu gibt man einige Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung. Im Verlauf einiger Stunden bildet sich eine kompakte Kristallmasse, die wie unter 8. beschrieben aufgearbeitet wird. Aus Methanol erhält man farblose Tafeln vom Schmp. 110°. Ausbeute 19 g (55 % d.Th.). Das Löslichkeitsverhalten gleicht demjenigen der unter 8. beschriebenen Verbindung.



4,716 mg Substanz, 11,530 mg CO₂, 2,522 mg H₂O

9,894 mg Substanz, 7,040 mg BaSO₄

Ber. C 66,46 % H 6,16 % S 9,34 %

Gef. 66,72 % 5,99 % 9,77 %

10. β -(S-carbo methoxymethyl)-benzylacetophenone (VI)

20,8 g (0,1 Mol) Benzalacetophenone löst man in der Hitze in 50 ml Methanol. Beim Abkühlen fällt es dann in der gewünschten feinen Verteilung wieder aus. Jetzt gibt man 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester zu und versetzt mit 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung. Nach einigen Stunden ist die gelbe Farbe des Benzalacetophenons verschwunden und ein fester Kristallkuchen entstanden. Kristallisiert man diesen aus Methanol um, so erhält man farblose Nadeln vom Fp. 49° in einer Ausbeute von 22 g (72 % d.Th.). Die Verbindung verhält sich gegenüber Lösungsmitteln wie die oben beschriebenen.



3,002 mg Substanz, 7,529 mg CO₂, 1,527 mg H₂O

10,004 mg Substanz, 7,670 mg BaSO₄

Ber. C 68,78 % H 5,77 % S 10,19 %

Gef. 68,45 % 5,69 % 10,53 %

10a. 2,4-Dinitrophenylhydrazon des B-(S-carbomethoxy-methyl)-benzylacetophenons (VI)

1 g (0,005 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin löst man in 5 ml konz. Schwefelsäure. Dazu gibt man 40 ml Methanol. Dann macht man sich eine Lösung von 1,55 g (0,005 Mol) B-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetophenon (VI) in 30 ml Methanol zu. Beide Lösungen erwärmt man getrennt voneinander auf etwa 60° und vereinigt sie dann. Die Farbe vertieft sich nach rot und nach kurzer Zeit fallen orange Nadeln aus. Aus Butylacetat erhält man 1,7 g (67 % d.Th.) vom Schmp. 137°.

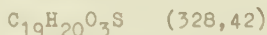


2,444 mg Substanz, $v = 0,259$ ml, $p = 735/25^\circ$

Ber. N 11,33 % Gef. N 11,74 %

11. B-(S-carbäthoxymethyl)-benzylacetophenon (VII)

25,5 g (0,1 Mol) Benzylacetophenon werden wie oben möglichst fein in etwa 50 ml Äthanol verteilt. Dazu gibt man 10 g (0,1 Mol) Thioallylsäureäthylester. Das Gemisch versetzt man mit 10 Tropfen n-CH₃CO₂Na-Lösung und lässt über Nacht stehen. Den dabei entstehenden Kristallbrei saugt man ab, wäscht mit kaltem Methanol nach und kristallisiert aus Äthanol um. Man erhält farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 64° bei einer Ausbeute von 16 g (31 % d.Th.). Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in kaltem Benzol und in Alkoholen.



3,341 mg Substanz, 8,549 mg CO₂, 1.851 mg H₂O

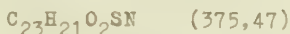
10,287 mg Substanz, 7,330 mg BaSO₄

Ber. C 69,49 % H 6,14 % S 9,77 %

Gef. 69,82 % 6,20 % 9,78 %

12. B-(S-carbanilidomethyl)-benzylacetophenon (VIII)

Man verteilt 20,8 g (0,1 Mol) Benzalacetophenon sehr fein in etwa 50 ml Methanol. Diese Aufschlemmung versetzt man mit 16,7 g (0,1 Mol) frisch hergestelltem Thioglycolsäureanilid, tropft 1/2 ml 2n-CH₃ONa-Lösung zu und lässt über Nacht stehen. In diesem Zeitraum bildet sich eine umfangreiche Kristallmasse, die man nur abzusaugen und umzukristallisieren braucht, um 34 g (92 % d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 136° - 137° zu erhalten. Die Verbindung ist etwas schwerer in den vorgenannten Lösungsmitteln löslich als die unter 11. beschriebene.



3,535 mg Substanz, 9,547 mg CO₂, 1,769 mg H₂O

9,724 mg Substanz, 6,010 mg BaSO₄

Ber. C 73,58 % H 5,64 % S 8,54 %

Gef. 73,70 % 5,60 % 8,49 %

13. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-benzylacetophenon (IX)

20,8 g (0,1 Mol) Benzalacetophenon werden in der unter 10. beschriebenen Weise behandelt. Dazu gibt man 18,1 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid. Dann versetzt man das Gemisch mit etwa 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung und lässt einige Stunden stehen. Nach beendeter Reaktion saugt man den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit kaltem Methanol und kristallisiert aus dem gleichen Lösungsmittel um. Dabei erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 126° - 127° in einer Ausbeute von 31 g (80 % d.Th.). Lösungsverhalten wie oben beschrieben.



4,448 mg Substanz, 12,041 mg CO₂, 2,328 mg H₂O

9,848 mg Substanz, 6,080 mg BaSO₄

Ber. C 74,02 % H 5,95 % S 8,23 %

Gef. 73,87 % 5,86 % 8,48 %

14. β -(S-carbo-p-anisididomethyl)-benzylacetophenon (X)

Man suspendiert 20,8 g (0,1 Mol) Benzalacetophenon in 50 ml Methanol. Dazu gibt man in feiner Verteilung 19,7 g (0,1 Mol) frisch hergestelltes Thio glycolsäure-p-anisidid. Das Gemisch wird gut verrührt und mit 10 Tropfen 2n- CH_3ONa -Lösung versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird in der unter 13. angeführten Weise aufgearbeitet. Man erhält farblose Blattchen vom Schmp. 118° in einer Ausbeute von 13 g (81 % d.Th.) Die Verbindung unterscheidet sich nicht im Verhalten gegenüber Lösungsmitteln von den oben angeführten.



4,438 mg Substanz, 11,661 mg CO_2 , 0,193 mg H_2O

9,981 mg Substanz, 5,840 mg BaSO_4

Ber. C 71,09 % H 5,75 % S 7,91 %

Gef. 71,52 % 5,53 % 8,03 %

15. β -(S-carbomethoxymethyl)-1-nitro-benzylacetophenon (XI)

0,1 Mol (3-Nitro-benzalacetophenon) schlemmt man in 40 ml Methanol auf. Dazu gibt man 10,6 g (0,1 Mol = 9,1 ml) Thio glycolsäuremethylester. Es ist von Vorteil, wenn nach der Zugabe des Na-Methylats leicht erwärmt wurde. Den Eintritt der Reaktion erkennt man daran, dass sich der Niederschlag zu Klumpen ballt. Diese saugt man ab und wäscht mit Methanol. Aus Butanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. $74,5^\circ$. Ausbeute: 25 g (62 % d.Th.). Der Thioäther ist unlöslich in Wasser und Äther, schwer löslich in kaltem Methanol und Butanol. In konz. Schwefelsäure ruft sie nur eine schwache Gelbfärbung hervor.



4,469 mg Substanz, 9,900 mg CO_2 , 1,835 mg H_2O

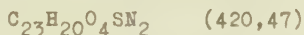
9,914 mg Substanz, 6,480 mg BaSO_4

Ber. C 60,15 % H 4,77 % S 8,93 %

Gef. 60,45 % 4,60 % 8,98 %

16. B-(S-carbanilidomethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XII)

In 50 ml Methanol werden 25,3 g (0,1 Mol) 3-Nitro-benzalacetophenon möglichst fein verteilt. Nach dem Hinzufügen von 16,7 g (0,1 Mol) Thioglycolsäureanilid und 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung erwärmt man unter öfterem Umschütteln 1 Stunde auf dem Wasserbad auf etwa 50°. Anschliessend lässt man noch ungefähr 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Methanol und kristallisiert aus Butanol um. Die Ausbeute an farblosen Säulen vom Schmp. 99° - 100° beträgt 37 g (88 % d.Th.). Lösungsverhalten wie unter 15. beschrieben.



3,528 mg Substanz, 8,440 mg CO₂, 1,481 mg H₂O

10,827 mg Substanz, 6,030 mg BaSO₄

Ber. C 65,69 % H 4,80 % S 7,63 %

Gef. 65,29 % 4,70 % 7,65 %

17. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-3-nitro-benzylacetophenon (XIII)

25,3 g (0,1 Mol) feingepulvertes 3-Nitro-benzalacetophenon und 18,1 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid werden mit 50 ml Methanol versetzt. Nach dem Hinzufügen von 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung erwärmt man eine Stunde auf dem Wasserbad. Anschliessend lässt man bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Aus Butanol erhält man farblose Blättchen vom Schmp. 134° in einer Ausbeute von 40 g (93 % d.Th.). Die Verbindung ist in der gleichen Weise löslich, wie die unter 15. beschriebene.



3,280 mg Substanz, 7,998 mg CO₂, 1,537 mg H₂O

11,424 mg Substanz, 6,110 mg BaSO₄

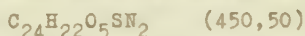
Ber. C 66,34 % H 5,11 % S 7,38 %

Gef. 66,54 % 5,25 % 7,35 %

18. S-(S-carbo-p-anisididomethyl)-3-nitro-

benzylacetophenon (XIV)

25,3 g (0,1 Mol) 3-Nitro-benzalacetophenon und 19,7 g (0,1 Mol) frisch hergestelltes Thioglycolsäure-p-anisidid werden in feiner Verteilung in etwa 50 ml Methanol aufgenommen und mit 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung versetzt. Danach erwärmt man ungefähr 1 Stunde auf 50°. Nach Stehenlassen über Nacht saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit Methanol und kristallisiert aus Butanol um. Die Ausbeute an farblosen Nadeln vom Schmp. 123° beträgt 40 g (89 % d.Th.). Verhalten gegenüber Lösungsmitteln wie unter 15. beschrieben.



4,142 mg Substanz, 9,715 mg CO₂, 1,752 mg H₂O

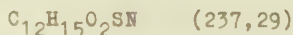
9,810 mg Substanz, 5,180 mg BaSO₄

Ber. C 63,98 % H 4,92 % S 7,12 %

Gef. 64,01 % 4,73 % 7,25 %

19. S-(S-carbanilidomethyl)-äthyl-methyl-keton (XV)

Man lost 14 g (0,1 Mol) frisch destilliertes Methyl-vinyl-keton in 150 ml abs. Methanol. Dazu gibt man 33,4 g (0,2 Mol) Thioglycolsäureanilid und etwa 10 Tropfen 2n-CH₃ONa-Lösung. Die Anlagerung führt man am besten in einem Schliffkolben und bei anfänglicher Kühlung mit Eis durch. Die Lösung reagiert unter Färbung nach dunkelrot. Nach etwa einem Tag wäscht man das Ganze mit Wasser, nimmt mit Benzol auf und trocknet mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterbleibt eine braune zähe Masse, die wiederholt mit Cyclohexan ausgekocht wird. Hieraus scheiden sich beim Abkühlen farblose Nadeln ab, die nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan einen Schmp. von 60° zeigen. Ausbeute: 28 g (59 % d.Th.) Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Cyclohexan.



3,050 mg Substanz, 6,817 mg CO₂, 1,688 mg H₂O

Ber. C 60,73 % H 6,36 %

Gef. 60,99 % 6,19 %

20. B-(S-carbo-p-toluididomethyl)-äthyl-methyl-keton (XVI)

In einem mit Eis gekühltem Gefäss gibt man zu 56,2 g (0,2 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid 100 ml abs. Methanol. In diese Aufschlemmung tropft man 14 g (0,2 Mol) Methyl-vinyl-keton, das man in 50 ml Methanol gelöst hatte. Anschliessend versetzt man mit 1/2 ml 2n-CH₃ONa-Lösung. Auch hier tritt eine Rotfärbung auf. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht gestanden ist, arbeitet man es wie unter 19. beschrieben auf. Die Ausbeute an farblose Blättchen vom Schmp. 75° beträgt 26 g (52 % d.Th.).



4,109 mg Substanz, 9,386 mg CO₂, 2,620 mg H₂O

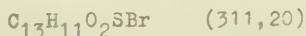
10,318 mg Substanz, 9,690 mg BaSO₄

Ber. C 62,15 % H 6,82 % S 12,77 %

Gef. 62,32 % 7,14 % 12,89 %

21. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-tniiphen-2-carbonsäure-methylester (XVII)

7,6 g (0,03 Mol) B-(S-carbomethoxymethyl)-benzylacetone (I) werden in 100 ml CCl₄ gelöst. Dann gibt man langsam unter Röhrendem Erwärmen Brom hinzu. Die Lösung färbt sich rot und es entweicht bald Bromwasserstoff. In diesem Falle wurde die Bromierung so gehandhabt, dass bei Nachlassen der Bromwasserstoffentwicklung immer frisches Brom zugegeben wurde. Als kein HBr mehr entwick., wurde noch etwa 1/2 Stunde erwärmt. Dann lässt man das überschüssige Brom und den CCl₄ verdunsten und kristallisiert die hinterbleibenden Kristalle aus Methanol um. Man erhält farblose Nadeln von Schmp. 108,5° in einer Ausbeute von 8,5 g (94 % bezogen auf den Ester XVII). Die Verbindung ist unlöslich in Äther, schwer löslich in kaltem Methanol. Der Versuch konnte nicht immer reproduziert werden.



3,364 mg Substanz, 6,151 mg CO₂, 1,140 mg H₂O

10,275 mg Substanz, 7,760 mg BaSO₄

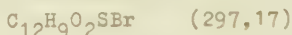
31,540 mg Substanz, 2,15 ml n/10 AgNO₃

Ber. C 50,17 % H 3,56 % S 10,30 % Br 25,68 %

Gef. 49,89 % 3,88 % 10,37 % 27,23 %

22. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbonsäure (XVIII)

Wir versetzten 6,2 g (0,02 Mol) der unter 21. beschriebenen Verbindung mit 50 ml (0,1 Mol) 2n-Natronlauge und kochten etwa 4 Stunden am Rückfluss. Dabei geht die Substanz in Lösung. Nun lässt man erkalten, filtriert und säuert die Lösung mit verdünnter Salzsäure an. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, den man mit Wasser wäscht und nach dem Trocknen aus Butanol umkristallisiert. Dabei erhält man 5,5 g (93 %) farbloser Nadeln vom Schmp. 225°.



3,841 mg Substanz, 6,835 mg CO₂, 1,131 mg H₂O
10,640 mg Substanz, 8,220 mg BaSO₄

Ber.	C 48,49 %	H 3,06 %	S 10,79 %
Gef.	48,56 %	3,29 %	10,61 %

23. 3-Methyl-5-phenyl-4-brom-thiophen-2-carbonsäure-

äthylester (XIX)

Man löst 8,0 g (0,03 Mol) 3-(S-carbäthoxymethyl)-benzyl-aceton (II) in 100 ml CCl₄. Nun bromiert man wie unter 21. beschrieben. Nachdem man das überschüssige Brom und den CCl₄ abgezogen hat kristallisiert man die zurückbleibenden Kristalle aus Äthanol um. Es resultieren 8,2 g (84 % d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 82° - 83°. Die Löslichkeitsverhältnisse sind wie unter 21. erwähnt. Der Versuch konnte nicht immer reproduziert werden.



4,289 mg Substanz, 8,064 mg CO₂, 1,522 mg H₂O
9,422 mg Substanz, 6,720 mg BaSO₄

Ber.	C 51,70 %	H 4,03 %	S 9,86 %
Gef.	51,31 %	3,97 %	9,80 %

Verseift man diese Substanz mit einem Überschuss an 2n-NaOH, so erhält man als Endprodukt die gleiche Säure, wie sie unter 22. beschrieben wurde. Das geht daraus hervor, dass der Schmelzpunkt der gleiche ist und dass bei einem Mischschmelzpunkt keinerlei Depression beobachtet werden konnte.

24. α,β -Dibrombenzylketone

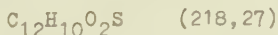
α,β -Dibrombenzylacetone und α,β -Dibrombenzylacetophenon wurden durch Anlagerung von Brom an die ungesättigten Ketone in Tetrachlorkohlenstoff dargestellt ²²⁾.

25. α -Brombenzylidenketone

α -Brombenzalacetone und α -Brombenzalacetophenon stellten wir durch Abspaltung von Bromwasserstoff mittels wasserfreiem Natriumacetat in siedendem Methanol aus der jeweiligen Dibromverbindung dar ²³⁾.

26. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX)

Zu 50 ml (0,1 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung gibt man 5,3 g (0,05 Mol) Thioglycolsäuremethylester. Diese Lösung kühlt man mit Eiswasser und tropft dazu eine Lösung von 11,25 g (0,05 Mol) α -Brombenzalacetone in 25 ml Methanol. Dabei tritt eine intensive Braunfärbung auf. Nun entfernt man die Kühlung und rührt noch etwa 1 Stunde bei Raumtemperatur. Dann versetzt man die Reaktionslösung gleich mit 100 ml (0,2 Mol) 2n-NaOH und kocht etwa 2 Stunden unter Rückfluss. Danach lässt man erkalten, filtriert und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Es fallen in einer Ausbeute von 8,5 g (78 % d.Th.) farblose, kleine Würfel aus, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig einer Schmp. von 185° zeigen. Die Substanz löst sich gut in Alkoholen und Benzol, schwerer in kalter Ameisen- oder Essigsäure. Sie lässt sich auch durch Umfällen mit Wasser aus Methanol reinigen.



4,155 mg Substanz, 10,050 mg CO₂, 1,677 mg H₂O

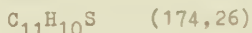
10,135 mg Substanz, 10,900 mg BaSO₄

Ber. C 66,03 % H 4,62 % S 14,69 %

Gef. 66,01 % 4,52 % 14,76 %

27. 2-Phenyl-4-methyl-thiophen (XXI)

4,36 g (0,02 Mol) 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX) verreibt man innig mit 3 g Naturkupfer C. Das Gemisch gibt man in einen Destillierkolben und erhitzt im Vakuum auf etwa 200°. Dabei destillieren bei 102°/1 mm 2,8 g (80,5 %) farblose Flüssigkeit über, die bei tiefer Temperatur erstarrt und dann einen Schmp. von 16° - 17° zeigt. ¹¹⁾.



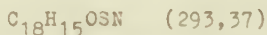
4,168 mg Substanz, 11,647 mg CO₂, 2,255 mg H₂O

Ber. C 75,82 % H 5,78 %

Gef. 76,26 % 6,05 %

28. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäureanilid (XXII)

In 50 ml (0,1 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung gibt man unter Rühren 8,4 g (0,05 Mol) Thioglycolsäureanilid. Dann kühlt man die Lösung mit Eiswasser und tropft eine Lösung von 11,3 g (0,05 Mol) α-Brombenzalaceton in 50 ml Methanol langsam zu. Nachdem beide Verbindungen vereinigt sind rührt man noch etwa 1 Stunde. Dabei färbt sich das Reaktionsprodukt rotbraun. Gießt man jetzt in viel mit Salzsäure angesäuertes Wasser, so fällt ein gelber Niederschlag aus. Diesen saugt man ab, wäscht mit viel Wasser, trocknet und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält 9 g (62 % d.Th.) farbloser Blättchen vom Schmp. 174°.



4,207 mg Substanz, 11,390 mg CO₂, 2,061 mg H₂O

8,754 mg Substanz, 6,890 mg BaSO₄

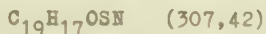
Ber. C 73,70 % H 5,16 % S 10,96 %

Gef. 73,88 % 5,48 % 10,81 %

29. 3-Methyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure-p-toluidid (XXIII)

9,1 g (0,05 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid versetzt man unter Rühren mit 50 ml (0,1 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung. Das Reaktionsgefäß kühlt man jetzt mit Wasser und gibt langsam eine Lösung von 11,3 g (0,05 Mol) α-Brombenzalaceton in

50 ml Methanol zu. Dann rührt man noch ungefähr eine Stunde wobei sich die Lösung gelb färbt und giesst dann in sehr verdünnte Salzsäure. Dabei fällt ein gelber Niederschlag aus, den man wie unter 28. beschrieben aufarbeitet. Die Ausbeute an farblosen Blättchen vom Schmp. 156° beträgt 9 g (59 %)



4,101 mg Substanz, 11,189 mg CO_2 , 2,191 mg H_2O

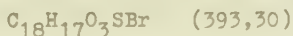
10,722 mg Substanz, 8,120 mg BaSO_4

Ber. C 74,23 % H 5,58 % S 10,43 %

Gef. 74,45 % 5,98 % 10,40 %

30. β -(S-carbomethoxymethyl)- α -brombenzylacetophenon (XXIV)

5,3 g (0,05 Mol) Thioglycolsäuremethylester versetzt man mit 25 ml (0,05 Mol) $2n\text{-CH}_3\text{ONa}$ -Lösung. Nun kühlt man die Flüssigkeit und tropft eine Lösung von 14,4 g (0,05 Mol) α -Brombenzalacetophenon in 50 ml Methanol unter Rühren zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich eine schwach gelbliche Kristallmasse aus, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig farblose Nadeln vom Schmp. 210° ergibt. Ausbeute: 11,5 g (62 %).



3,574 mg Substanz, 7,263 mg CO_2 , 1,414 mg H_2O

10,387 mg Substanz, 6,020 mg BaSO_4

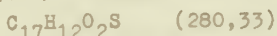
Ber. C 54,97 % H 4,36 % S 8,16 %

Gef. 55,46 % 4,43 % 7,96 %

31. 3,5-Diphenyl-thiophen-2-carbonsäure (XXV)

5,3 g (0,05 Mol) Thioglycolsäuremethylester versetzt man mit 50 ml (0,1 Mol) $2n\text{-CH}_3\text{ONa}$ -Lösung. Nun kühlt man die Flüssigkeit mit Eiswasser und tropft eine Lösung von 14,4 g (0,05 Mol) α -Brombenzalacetophenon in 50 ml Methanol unter Rühren zu. Nach kurzer Zeit scheidet sich dann der unter 30. erwähnte Niederschlag aus. Daraufhin entfernt man die Kühlung und rührt noch etwa 3 Stunden weiter. Dabei gehen die Kristalle wieder in Lösung. Jetzt gibt man 100 ml (0,2 Mol) $2n\text{-NaOH}$ zu und

kocht ungefähr 3 Stunden unter Rückfluss. Die Lösung lässt man erkalten, filtriert und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Man erhält auf diese Weise farblose Nadeln, die aus Eisessig umkristallisiert einen Schmp. von 225° zeigen. Ausbeute 10 g (71 % d.Th.).



3,779 mg Substanz, 10,121 mg CO_2 , 1,571 mg H_2O

10,332 mg Substanz, 8,540 mg BaSO_4

Ber. C 72,83 % H 4,32 % S 11,43 %

Gef. 73,10 % 4,65 % 11,35 %

32. 2,4-Diphenyl-thiophen (XXVI)

5,6 g (0,02 Mol) 3,5-Diphenyl-thiophen-2-carbonsäure (XIV) verreibt man innig mit 4 g Naturkaffee C. Das Gemenge gibt man in einen Kolben und erhitzt diesen bis etwas über den Schmelzpunkt der Carbonsäure. Nach ungefähr einer Stunde lässt man erkalten und löst das 2,4-Diphenyl-thiophen (XXVI) aus dem Reaktionsprodukt heraus. Das Benzol saugt man ab und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält so farblose Blättchen vom Schmp. $130,5^{\circ}$ in einer Ausbeute von 3,2 g (68 % d.Th.)¹³⁾.



4,021 mg Substanz, 11,995 mg CO_2 , 1,852 mg H_2O

Ber. C 81,31 % H 5,12 %

Gef. 81,40 % 5,16 %

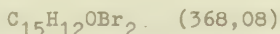
33. 3-Nethyl-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (XX)

Die bereits unter 26. beschriebene Verbindung stellten wir auch ausgehend vom α,β -Dibrombenzylaceton her. Dazu gaben wir 15,4 g (0,05 Mol) der Dibromverbindung zu 25 ml (0,05 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung und schüttelten etwa 4 Stunden. Als zweite Lösung machten wir eine solche von 5,3 g (0,05 Mol) Thioglycolsäuremethylester in 25 ml (0,05 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung zu. Nach dem wir beide vereint hatten, arbeiteten wir weiter wie unter 26. ausgeführt. Dabei erhielten wir die bei

185° schmelzende Säure (XX) in einer Ausbeute von 7,3 g (67 % d.Th.). Ein Mischschmelzpunkt mit der unter 26. hergestellten Verbindung zeigte keine Depression.

34. Bromierung des β -(β -carbomethoxymethyl)-benzylacetophenons (VI)

3,14 g (0,01 Mol) β -(β -carbomethoxymethyl)-benzylacetophenon (VI) löst man in 25 ml Eisessig. Dazu gibt man bei Raumtemperatur tropfenweise 1,6 g (0,01 Mol) Brom. Die rote Farbe des Broms verschwindet immer sehr rasch und es entwickelt sich Bromwasserstoff. Nach etwas einer Stunde scheiden sich farblose Kristalle ab. Aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 153°, die sich als α,β -Dibenzylacetophenon erweisen, in einer Ausbeute von 2,1 g (77 % d.Th.).



3,883 mg Substanz, 6,939 mg CO₂, 1,152 mg H₂O

Ber. C 48,95 % H 3,29 %

Gef. 48,77 % 3,32 %

35. Substituierte Acrylsäuremethylester

Zur Darstellung der β -Acetylacrylsäure bromierten wir Lävulinsäure in Salzsäure und spalteten aus der dabei entstandenen Monobromlävulinsäure mit Natriumacetat ein Mol Bromwasserstoff ab (FN 18).

β -Benzoyl- und β -(p)-Toloylacrylsäure stellten wir nach einer Friedel-Craft'schen Reaktion aus Maleinsäureanhydrid, dem entsprechenden Kohlenwasserstoff und Aluminiumchlorid in Methylenchlorid dar (FN 14).

Die Darstellung der β -(α)-Naphthoylacrylsäure geschah nach einer Vorschrift von M.T. Bogert und J. Ritter ²⁴). Sie unterscheidet sich nicht im Wesentlichen von dem Weg, auf dem man zu den oben genannten substituierten Acrylsäuren gelangt.

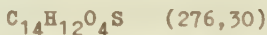
Die Veresterung der oben genannten Säuren führten wir in jedem Falle mit Methanol und Schwefelsäure in Methylenchlorid durch (FN 16).

36. Substituierte Monobromacrylsäuremethylester

Um zu den gewünschten substituierten Monobromacrylsäuremethylester zu gelangen gingen wir nach einer Arbeit von G.P. Rice (FN 15) vor. Wir lösten einen der unter 35. beschriebenen Methylester in Methylenchlorid und fügten die berechnete Menge Brom zu. Nach vollendeter Addition destillierten wir das Methylenchlorid ab und nahmen die Dibromverbindung in Methanol auf. Dazu fügten wir wasserfreies Natriumacetat und erhitzen kurze Zeit unter Rückfluss. Anschliessend wurde mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Dann trockneten wir und fraktionierten das Reaktionsprodukt. Es wurden die dort angegebenen Ausbeuten von 65 % - 80 % erreicht.

37. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (XXVIII)

Unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit und unter Rühren gibt man zu 50 ml (0,1 Mol) $2n\text{-CH}_3\text{ONa}$ -Lösung 5,3 g (0,05 Mol) Thioglycolsäuremethylester. Dann kühlt man mit Eiswasser und versetzt langsam mit einer Lösung von 13,5 g (0,05 Mol) β -Brom- β -benzoylacrylsäuremethylester in 75 ml Methanol. Die Lösung färbt sich rasch braun. Nach etwa einer 1/2 Stunde fällt ein gelber Niederschlag aus. Man rührt noch ungefähr eine Stunde, giesst dann in viel sehr verdünnte Salzsäure, saugt den dabei entstehenden Niederschlag ab und trocknet an der Luft. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Prismen vom Schmp. 110° in einer Ausbeute von 10,5 g (75 % d.Th.).



4,127 mg Substanz, 9,200 mg CO_2 , 1,570 mg H_2O

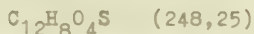
10,055 mg Substanz, 8,430 mg BaSO_4

Ber. C 60,86 % H 4,38 % S 11,61 %

Gef. 60,84 % 4,26 % 11,51 %

38. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XXVIII)

2,8 g (0,01 Mol) des 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylesters (XXVII) kocht man mit 50 ml (0,1 Mol) 2n-NaOH etwa 3 Stunden. Die Lösung lässt man abkühlen und säuert mit Salzsäure an. Der farblose Niederschlag wird gewaschen und aus Ameisensäure umkristallisiert. Man erhält 2,35 g (95 % d.Th.) farbloser, kleiner Würfel welche bei 295° schmelzen.



4,158 mg Substanz, 8,900 mg CO₂, 1,227 mg H₂O

10,358 mg Substanz, 9,520 mg BaSO₄

Ber. C 58,06 % H 3,25 % S 12,92 %

Gef. 58,39 % 3,30 % 12,62 %

39. 3-Phenylthiophen (XXIX)

5 g (0,02 Mol) 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XXVIII) mischt man innig mit 2,5 g Naturkupfer C. Das Gemisch gibt man in eine Sublimierbirne und erhitzt etwa bis zum Schmelzpunkt der Dicarbonsäure. Am Kühlzapfen scheiden sich farblose Blättchen vom Schmp. 92° -93° ab. Die Ausbeute beträgt 2,3 g (72 % d.Th.)¹⁷⁾.



4,039 mg Substanz, 11,119 mg CO₂, 1,905 mg H₂O

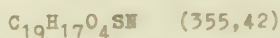
Ber. C 74,95 % H 5,03 %

Gef. 75,12 % 5,28 %

40. β-Benzoyl-α-(S-carbanilidomethyl)-acrylsäuremethylester (XXI)

In 100 ml (0,2 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung verteilt man möglichst fein 16,7 g (0,1 Mol) Thioglycolsäureanilid. Anschliessend kühlt man mit einer Mischung aus Eis und Kochsalz. Dann tropft man langsam 26,8 g (0,1 Mol) β-Brom-β-benzoylacrylsäuremethylester gelöst in 70 ml Methanol zu. Zunächst tritt eine Braunfärbung auf, der nach etwa einer Stunde ein brauner Niederschlag folgt. Diesen saugt man ab, wäscht mit Wasser

nach und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält grobe, farblose Prismen vom Schmp. 129° in einer Ausbeute von 22,4 g (63 % d.Th.).



3,531 mg Substanz, 8,295 mg CO_2 , 1,500 mg H_2O

9,972 mg Substanz, 6,510 mg BaSO_4

Ber. C 64,19 % H 4,82 % S 9,02 %

Gef. 64,11 % 4,75 % 8,97 %

Führt man die oben angeführte Reaktion nicht bei tiefer Temperatur, sondern bei ungefähr 50° durch, so tritt zwar ebenfalls eine Braunfärbung, aber kein Niederschlag auf. Nachdem man die Flüssigkeit etwa 3 Stunden bei der erwähnten Temperatur gehalten hat, lässt man erkalten und giesst in verdünnte Salzsäure. Dabei fällt ein brauner Niederschlag aus, der beim Erhitzen mit Methanol kristallin wird. Aus Butylacetat umkristallisiert erhält man gelbgrüne Blättchen vom Schmp. 248° , die sich als Stickstoff frei erweisen. Ausbeute 7 g.

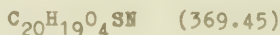
3,680 mg Substanz, 8,060 mg CO_2 , 1,490 mg H_2O

6,720 mg Substanz, 4,750 mg BaSO_4

Gef. C 67,19 % H 4,53 % S 9,71 %

41. B-Benzoyl- α -(S-carbo-p-toluididomethyl)-acrylsäuremethylester (XXXI)

In 100 ml (0,2 Mol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ -Lösung verteilt man möglichst fein 18,2 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid. Die Lösung kühlt man mit Eis Kochsalz. Erst dann fügt man eine Lösung von 76,8 g (0,1 Mol) B-Brom-B-benzoylacrylsäuremethylester in 70 ml Methanol langsam zu. Das Reaktionsprodukt färbt sich braun und nach kurzer Zeit fällt ein brauner Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt, gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man grobe, farblose Prismen vom Schmp. 144° in einer Ausbeute von 24,7 g (67 % d.Th.).



4,045 mg Substanz, 9,661 mg CO₂, 1,839 mg H₂O

10,040 mg Substanz, 6,210 mg BaSO₄

Ber. C 65,01 % H 5,19 % S 8,68 %

Gef. 65,18 % 5,09 % 8,50 %

42. 3-Phenyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure-2-(p)-toluidido-5-methylester (XXXII)

Man gibt zu 100 ml (0,2 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung 18,1 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure-p-toluidid. Nun erwärmt man ungefähr auf 30° - 40°. Dazu tropft man langsam eine Lösung von 26,8 g (0,1 Mol) β-Brom-β-benzoylacrylsäuremethylester. Ist alles zugegeben, so erwärmt man noch etwa 1 Stunde auf 50° - 60°. Danach lässt man erkalten und über Nacht stehen. Aus der Lösung scheidet sich in dieser Zeit ein braun gefärbter Niederschlag ab. Diesen saugt man ab, wäscht mit Methanol und kristallisiert aus dem gleichen Lösungsmittel um. Man erhält 8 g (23 % d.Th.) farbloser Prismen vom Schmp. 156°.



3,347 mg Substanz, 10,891 mg CO₂, 1,991 mg H₂O

8,974 mg Substanz, 5,880 mg BaSO₄

Ber. C 68,33 % H 4,88 % S 9,13 %

Gef. 68,37 % 5,13 % 9,00 %

Gießt man die Lösung, von der man die Kristalle abgesaugt hat, in angesäuertes Wasser, so setzt sich eine braune, zähflüssige Masse ab. Kocht man diese mit Methanol auf, so erhält man etwa 5 g Kristalle, welche in Methanol schwer löslich sind, sich aber gut aus Butylacetat umkristallisieren lassen. Es resultieren gelbe Blättchen vom Schmp. 249°, die sich mit den unter 40. erhaltenen identisch erwiesen, da ein Mischschmelzpunkt keine Depression zeigte.

4,952 mg Substanz, 12,255 mg CO₂, 2,080 mg H₂O

8,144 mg Substanz, 5,680 mg BaSO₄

Gef. C 67,51 % H 4,70 % S 9,58 %

17. 3-Phenyl-tribrom-2,2-dicarbonsäure-

2-(p)-toluidid (XXXIII)

7,2 g (0,03 Mol) des Esters XXXIII ruheflusst man etwa 2 Stunden mit 50 ml (0,1 Mol) Na-NaCH₃. Dann lässt man die Lösung erkalten, filtriert sie und sauert mit verdünnter Salzsäure an. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus, den man absaugt, mit Wasser wäscht und aus Eisessig umkristallisiert. Man erhält 5,9 g (44 % d.Th.) an farblosen Nadeln vom Schmp. 219°.



3,908 mg Substanz, 9,557 mg CO₂, 1,563 mg H₂O

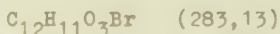
10,839 mg Substanz, 7,330 mg BaSO₄

Ber. C 67,63 % H 4,48 % S 9,51 %

Gef. 67,51 % 4,49 % 9,29 %

18. 2-Brom-4-(p)-tolyläthylacrylatester (XXXIV)

102 g (0,5 Mol) 4-(p)-Tolyläthylacrylatester löst man in 200 ml Methylenchlorid. Dann trifft man unter Rühren und Eiskühlung 160 g (1 Mol) Brom zu. Nach erfolgter Addition wäscht man die farblose Lösung und destilliert das Methylenchlorid ab. Den Rückstand nimmt man mit 200 ml Methanol auf und gibt 32 g (1 Mol) wasserfreies, gepulvertes Natriumacetat zu. Das Ganze erhitzt man etwa 15 Minuten auf dem Wasserbad. Dann giesst man in Eiswasser, nimmt in Methylenchlorid auf, wäscht mit viel Wasser und destilliert das Methylenchlorid wieder ab. Behandelt man den Rückstand mit Methanol, so erhält man farblose Säulen vom Schmp. 86° in einer Ausbeute von 95 g (67 %).



4,286 mg Substanz, 7,970 mg CO₂, 1,521 mg H₂O

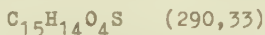
Ber. C 50,90 % H 3,92 %

Gef. 50,75 % 3,97 %

45. 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonssäure

dimethylester (XXXV)

100 ml (0,2 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung versetzt man mit 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester. Die Lösung kühlt man mit Eiswasser und gibt dann langsam unter Rühren eine Suspension von 28,3 g (0,1 Mol) B-Brom-β(p)-toloylacrylsäuremethylester in 50 ml Methanol an. Zunächst tritt eine Braunfärbung auf, der nach kurzer Zeit ein dicker, gelber Niederschlag folgt. Dann rührt man noch ungefähr eine Stunde und giesst in verdünnte Salzsäure. Den Niederschlag saugt man ab wäscht mit Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen aus Methanol um. Man erhält farblose Nadeln vom Schmp. 112°-113° in einer Ausbeute von 22 g (76 % d.Th.).



4,497 mg Substanz, 10,196 mg CO₂, 2,000 mg H₂O

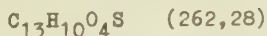
10,508 mg Substanz, 8,490 mg BaSO₄

Ber. C 62,05 % H 4,87 % S 11,05 %

Gef. 62,11 % 5,00 % 11,09 %

46. 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonssäure (XXXVI)

Man gibt zu 11,6 g (0,04 Mol) 3-(p)-Toluyyl-thiophen-2,5-dicarbonssäuredimethylester (XXXV) 200 ml (0,4 Mol) 2n-NaOH und kocht etwa 3 Stunden. Die erkaltete Lösung filtriert man und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Der dabei ausfallende farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ameisensäure umkristallisiert. Man erhält farblose, kleine Würfel vom Schmp. 279° in einer Ausbeute von 9,2 g (88 % d.Th.).



3,538 mg Substanz, 7,769 mg CO₂, 1,330 mg H₂O

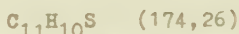
11,123 mg Substanz, 10,060 mg BaSO₄

Ber. C 59,54 % H 3,85 % S 12,23 %

Gef. 59,92 % 4,20 % 12,42 %

47. 3-(p)-Toluylothiophen (XXXVII)

1,3 g (0,009 Mol) 3-(p)-Toluylothiophen-2,5-dicarbon säure verreibt man innig mit 1 g Naturkupfer C. Das Gemenge gibt man in eine Sublimierbirne und erhitzt bis zum Schmelzpunkt der Dicarbon säure. Bei dieser Temperatur entwickeln sich Nebel, die sich am Kühlfapfen in Form farbloser Blättchen abscheiden. Die Ausbeute beträgt 0,6 g (70,5 % d.Th.) vom Schmp. $113^{\circ} 17$).



3,988 mg Substanz, 11,015 mg CO_2 , 2,060 mg H_2O

10,590 mg Substanz, 14,070 mg BaSO_4

Ber. C 75,82 % H 5,78 % S 18,40 %

Gef. 75,38 % 5,79 % 18,25 %

48. B-Brom-B-(α -naphthoyl)-acrylsäuremethylester (XXXVIII)

120 g (0,5 Mol) B-(α -Naphthoyl)acrylsäuremethylester lost man in 250 ml Methylenchlorid und tropft unter Kühlung 160° g (1 Mol) Brom zu. Nach beendeter Addition wäscht man und destilliert das Methylenchlorid ab. Die zurückbleibende braune Masse nimmt man in 300 ml Methanol auf und gibt 80 g (1 Mol) wasserfreies Natriumacetat zu. Das Ganze erhitzt man etwa 1/4 Stunde auf dem Wasserbad. Dann giesst man in Eiswasser, nimmt mit Methylenchlorid auf, wäscht mit viel Wasser und destilliert das Methylenchlorid ab. Durch Anreiben mit Methanol und Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel erhält man derbe, farblose Prismen vom Schmp. 125° in einer Ausbeute von 101 g (64 % d.Th.).



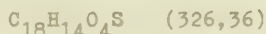
3,437 mg Substanz, 7,111 mg CO_2 , 1,080 mg H_2O

Ber. C 56,44 % H 3,48 %

Gef. 56,46 % 3,52 %

49. 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure-
dimethylester (XXXIX)

Zu 100 ml (0,2 Mol) $\text{Ph-CH}_3\text{ONa}$ -Lösung gibt man 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester. Dann kühlt man die Lösung mit Eiswasser und versetzt anteilweise mit einer Suspension von 31,9 g (0,1 Mol) 3-Brom-3-(α -naphthoyl)-acrylsäuremethylester in 60 ml Methanol. Aus der sich zunächst braun färbenden Lösung scheidet sich noch während der Zugabe eine gelbe Kristallmasse aus. Sind beide Komponenten völlig miteinander vermischt, so rührt man noch etwa eine Stunde. Anschliessend giesst man in verdünnte Salzsäure, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen aus Methanol um. Man erhält 21,8 g (67 % d.Th.) grosser, farbloser Prismen, welche bei 151° schmelzen.



3,728 mg Substanz, 8,272 mg CO_2 , 1,182 mg H_2O

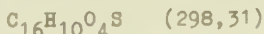
10,130 mg Substanz, 7,300 mg BaSO_4

Ber. C 66,24 % H 4,33 % S 9,82 %

Gef. 66,05 % 4,41 % 9,90 %

50. 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XL)

6,72 g (0,02 Mol) 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure-dimethylester werden mit 150 ml (0,2 Mol) $\text{Ph-CH}_3\text{ONa}$ ungefähr 3 Stunden gerückflusst. Dann lässt man die Lösung erkalten, filtriert sie und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Dabei fällt ein gelbgrüner Niederschlag aus. Diesen saugt man ab, wäscht mit viel Wasser und kristallisiert aus Ameisensäure um. Man erhält die Dicarbonsäure in Form kleiner, gelber Würfel in einer Ausbeute von 4,5 g (75 % d.Th.) und vom Schmelzpunkt 300° .



3,722 mg Substanz, 8,845 mg CO_2 , 1,182 mg H_2O

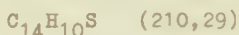
9,947 mg Substanz, 8,050 mg BaSO_4

Ber. C 64,42 % H 3,39 % S 10,75 %

Gef. 64,85 % 3,55 % 11,11 %

51. 3-(α)-Naphthylthiophen (XLI)

0,9 g (0,003 Mol) 3-(α)-Naphthyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure werden mit derselben Menge Naturkupfer C verrieben. Das Gemenge gibt man in einen Destillierkolben und erhitzt bis ungefähr zum Schmelzpunkt der Dicarbonsäure. Bei 152°/1 mm destilliert eine farblose Flüssigkeit über, die nicht erstarrt ²⁰⁾. Ausbeute: 0,46 g (73 % d.Th.).



3,623 mg Substanz, 10,689 mg CO₂, 1,589 mg H₂O

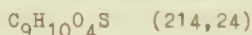
10,847 mg Substanz, 11,690 mg BaSO₄

Ber. C 79,97 % H 4,80 % S 15,25 %

Gef. 80,51 % 4,91 % 14,79 %

52. 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester (XLII)

Unter Ausschluss von Feuchtigkeit gibt man zu 100 ml (0,2 Mol) 2n-CH₃ONa-Lösung 10,6 g (0,1 Mol) Thioglycolsäuremethylester. Dann kühlt man und versetzt langsam unter Rühren mit einer Lösung von 20,7 g (0,1 Mol) β -Brom- β -acetylacrylsäuremethylester. Zunächst tritt eine Braunfärbung auf, nach etwa 1/2 Stunde ein gelb gefärbter Niederschlag. Man rührt noch ungefähr eine Stunde und giesst dann in kalte verdünnte Salzsäure. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Säulen mit einem Schmelzpunkt von 84° in einer Ausbeute von 17 g (72 % d.Th.).



4,232 mg Substanz, 7,836 mg CO₂, 1,812 mg H₂O

10,285 mg Substanz, 11,130 mg BaSO₄

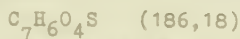
Ber. C 50,42 % H 4,70 % S 14,96 %

Gef. 50,53 % 4,79 % 14,85 %

53. 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbonsäure (XLIII)

4,28 g (0,02 Mol) 3-Methyl-thiophen-2,5-dicarbonsäuredimethylester werden mit 100 ml (0,2 Mol) 2n-NaOH etwa 3 - 4 Stunden gerückflusst. Die erkaltete Lösung wird filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Den dabei ent-

stehenden färblosen Niederschlag saugt man ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen aus Ameisensäure um. Man erhält 5,1 g (11 % d.Th.) an kleinen, farblosen Würfeln von Schmp. 266° .



4,830 mg Substanz, 8,993 mg CO_2 , 1,265 mg H_2O

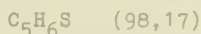
11,785 mg Substanz, 14,680 mg BaSO_4

Ber. C 45,15 % H 3,25 % S 17,22 %

Gef. 45,42 % 3,37 % 17,11 %

54. 3-Methylthiophen (XLIV)

Man vermengt 1,00 g (7,51 Mol) 3-Methylthiophen-2,5-dicarbon- säure (XLIII) mit 1 g Natrium-fer C. Das Gemisch schüttelt man in einem verschüttelten Kolben und erhitzt auf etwa 150° . Man destilliert bei 112° eine farblose Flüssigkeit ab, die eine Ausbeute von 0,71 g (72 % d.Th.) über ¹⁹⁾



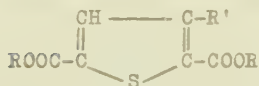
3,336 mg Substanz, 5,545 mg CO_2 , 1,831 mg H_2O

Ber. C 61,20 % H 6,16 %

Gef. 61,71 % 6,14 %

55. Lösungsverhältnisse der in 3-Stellung substituierten

Thiophen-2,5-dicarbon-säuren bzw. -dimethylester



Schwer löslich in kaltem:

Aceton, Methanol, CCl_4

löslich in:

Benzol, Äther.

Unlöslich in:

Benzol, CCl_4

schwer löslich in:

kalten aliphatischen Säuren

löslich in:

Aceton, Methanol, Äther

Literaturangaben

- 1) Th. Posner, Ber. dtson. chem. Ges. 40, 4791, (1907)
B.H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. 57, 1098 (1935)
- 2) H. Fießelmann, P. Schipprack, F. Memmel,
Ber. dtsh. chem. Ges. 87, 835, 852 (1954)
H. Fießelmann, P. Schipprack, L. Zeitler,
Ber. dtsh. chem. Ges. 87, 837, 841 (1954)
- 3) W. Dieckmann, Liebigs Ann. Chem. 317, 51, 93 (1901)
- 4) H. Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen
S. 241 (Berlin 1950)
- 5) J.A. van Allan, J. Amer. chem. Soc. 69, 2914 (1947)
- 6) L.F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 46, 2639 (1924)
- 7) B.H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. 53, 3067 (1931)
- 8) C. 38 II 4127 F.P. 832 255
- 9) H. Fießelmann, P. Schipprack, F. Memmel,
Ber. dtsh. chem. Ges. 87, 835, 852 (1954)
- 10) J. Rinkes, Rec. trav. chim. (4) 51, 1134 (1932)
- 11) W. Kues und C. Paal,
Ber. dtsh. chem. Ges. 19, 3141 (1886)
- 12) O. Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 2413 (1912)
Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 901 (1910)
- 13) E. Baumann und E. Fromm,
Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 890 (1895)
Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 895 (1895)
- 14) G. Braddeley, G. Holt und S.M. Makar,
J. chem. Soc. (London) 3289 (1952)
- 15) G.P. Rice, J. Amer. chem. Soc. 45, 227 (1923)
J. Amer. chem. Soc. 52, 2095 (1930)
- 16) R.O. Clinton und S.C. Laskowski,
J. Amer. chem. Soc. 70, 3135 (1948)

- 17) A. Chrzaszczewska, Roczniki Chem., 5, 1, 33 (1925)
- 18) L. Wolff, Liebigs Ann. Chem., 264, 245 (1891)
- 19) R.C. Hansford, H.E. Rasmussen und A.N. Sachanen,
Ind. Eng. Chem., 38, 376 (1946)
- 20) J. Schmitt, R. Fallard und M. Suquet,
Bull. Soc. chem. France (5) 1147 (1956)
- 21) Benzalaceton: Org. Synth. Coll. Vol. I, 77
Benzalacetophenon: Org. Synth. Coll. Vol. I, 78
 β -Nitro-benzalacetophenon: R. Sorge, Ber. dtson. chem. Ges.
35, 1067 (1902)
- 22) α,β -Dibrombenzylaceton: Org. Synth. Vol. II, S. 6 - 7
 α,β -Dibrombenzylacetophenon:
Org. Synth. Coll. Vol. I, 205 (1941)
- 23) α -Brombenzalaceton: Org. Synth. Vol. 27, 9
 α -Brombenzalacetophenon: Org. Synth. Vol. 27, 10
- 24) M.T. Bogert und J. Ritter,
J. Amer. chem. Soc. 47, 533 (1925)

Lebenslauf

Ich wurde am 19. März 1926 als Sohn des Betriebsingenieurs Adolf Knerr und seiner Ehefrau Anna, geborene Reitberger, in Erlangen geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Erlangen trat ich 1937 in die Ohm-Oberschule Erlangen ein. Im Februar 1943 wurde ich als Luftwaffenhelfer nach Nürnberg eingezogen. Daran anschliessend musste ich zum R.A.D. nach Klagenfurt. Zur Wehrmacht wurde ich am 1. August 1944 geholt. Ende Mai 1945 gelang es mir aus russisch besetztem Gebiet heimzukommen. Das Reifezeugnis erhielt ich im September 1946 nach Absolvierung eines Sonderlehrganges für Kriegsteilnehmer. Mit dem Studium der Chemie begann ich im Wintersemester 1947/48 an der Universität Erlangen. Im August 1953 heiratete ich; aus dieser Verbindung ging eine Tochter hervor. Der Diplomchemiker-Hauptprüfung unterzog ich mich im November 1954.

Photodruck von **Photo-Toni** ERLANGEN

Anton Meier & Co.

Erlangen - Hauptstraße 47 - Ruf 3144

